



**Universidad de Concepción
Facultad Farmacia**

Influencia de la galanina asociada a patrones dietarios en la sintomatología depresiva

**POR
CAMILA ALBARRÁN CUITIÑO**

Propuesta de Trabajo de Habilitación Profesional (THP) presentado a la
Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción para optar al título
profesional de Bioquímico

**Profesor Guía y
Profesor Patrocinante**
Dr. Fernando Martínez Acuña
Departamento Biología Celular
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad de Concepción

Diciembre, 2021
Concepción, Chile

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo no hubiera sido posible sin la colaboración de todos los que me alejaron y me acercaron a cumplir mis metas estudiantiles. Todos los que me formaron en carácter y me animaron a trabajar duro aún frente a toda adversidad, cansancio y desesperanza, a ellos mis más sinceros agradecimientos.

Es meritorio nombrar a mis queridos padres, amiges Nadia F. y Víctor B. y maestros, que me contuvieron y orientaron con su amor en los momentos más confusos. Agradezco con mucho aprecio a Marcos C. que me ha acompañado durante todo el transcurso de este escrito. También al Dr. Fernando Martínez que me encaminó y animó con su entusiasmo en momentos de turbulencias.

Por último, agradezco a todas las mujeres que me inspiraron en mi camino de autovalidación por medio del conocimiento. Gracias a todos.

TABLA DE CONTENIDOS.

ÍNDICE DE TABLAS	vi
ÍNDICE DE ILUSTRACIONES	vii
ÍNDICE DE ABREVIATURAS	viii
RESUMEN	ix
INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVOS	8
MATERIALES Y MÉTODOS	9
CAPÍTULO 1	10
1.1. Análisis de instrumentos para medir depresión.	14
1.2. Análisis de instrumentos para determinar patrones alimentarios.	26
1.3. Análisis de instrumentos para determinar covariantes importantes en los patrones alimentarios.	33
Resumen capítulo 1.	36
CAPÍTULO 2	40
2.1. Tratamientos actuales en depresión.	40
2.2. Sistema galaninérgico.	42
2.2.1. Composición del sistema galaninérgico.	42
2.2.2. Neuropéptidos del sistema galaninérgico.	43
2.2.3. Neuropéptido galanina.	45
2.2.4. Péptido asociado al mensaje de galanina (GMAP).	48
2.2.5. Péptido similar a galanina (GALP).	48
2.2.6. Alarina.	49
2.2.7. Fragmentos de galanina.	50
2.2.8. Receptores del sistema galaninérgico.	53
2.3. Influencia de galanina en depresión.	55

2.4. Receptores de galanina y su rol en depresión.	59
2.5. Galanina y su relación con otros mecanismos pro-depresivos.	60
2.5.1. Vía de las monoaminas y antidepresivos actuales.	60
2.5.2. Transmisión extrasináptica.	64
2.5.3. Serotonina su acción con galanina en depresión.	70
2.5.4. Norepinefrina y su acción con galanina en depresión.	73
2.5.5. Dopamina y su acción con galanina en depresión.	75
2.5.6. Neuropeptido Y y su acción con galanina en depresión.	79
Resumen capítulo 2.	83
OBJETIVO 3	86
3.1. Regulación central de la alimentación.	86
3.2. Control hipotalámico en la alimentación.	87
3.2.1. Galanina en el mecanismo de control alimentario hipotalámico.	90
3.2.2. Área hipotalámica periventricular y galanina.	92
3.2.3. Regulación de la alimentación en otras regiones hipotalámicas y extrahipotalámicas.	101
3.3. Resumen capítulo 3	104
DISCUSIÓN.	109
CONCLUSIÓN.	124
BIBLIOGRAFÍA.	125

ÍNDICE DE TABLAS.

1-1 Cuestionarios de depresión.	pág. 15
1-2 Detalle de cuestionarios de depresión.	pág. 18
1-3 Cuestionarios de frecuencia alimentaria.	pág. 29
1-4 Patrones dietarios y alimentos que los componen.	pág. 31
1-5 Cuestionarios co-variantes.	pág. 35

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 1: Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos	pág.12
Figura 2: Síntesis de péptidos del sistema galaninérgico	pág.43
Figura 3: Estructura tridimensional y secuencia del gen de galanina	pág.45
Figura 4: Vía monoaminérgicas de dopamina, serotonina y noradrenalina	pág.62
Figura 5: Co-localización de galanina con neurotransmisores monoaminérgicos en cerebro de rata	pág.63
Figura 6: Tipos de comunicación intercelular a nivel central	pág.66
Figura 7: Integración de transmisión extrasináptica y sináptica	pág.67
Figura 8: Heterómero 5HT1A/GALR1/GALR2 y su rol en depresión	pág.68
Figura 9: Resumen de la acción de galanina y otros neuropéptidos en el mecanismo de ingesta	pág.99
Figura 10: Resumen de la regulación galaninérgica en la alimentación y su efecto en depresión	pág.121

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

5HT: Serotonina

ARC: Núcleo arqueado

ATV: Área tegmental ventral

CD: Circunvolución dentada

Dopa: Dopamina

ENK: Encefalina

GPCR: Receptores acoplados a proteína G

LC: *Locus coeruleus*

LHA: Área hipotalámica lateral

NA: Noradrenalina

NAC: Núcleo *accumbens*

OCV: Órganos circunventriculares

PVH: Núcleo paraventricular hipotalámico

RD: Núcleo del Rafe dorsal

VMH: Región hipotalámica ventromedial

RESUMEN

Actualmente existe una gran preocupación a nivel global en torno al trastorno depresivo, producto del sostenido aumento en la prevalecía de estos cuadros y la discapacidad que genera en las personas. Sin embargo, debido a que la depresión es una patología multifactorial, los tratamientos actuales presentan ciertas limitaciones en su eficacia terapéutica. Por ello, la búsqueda de nuevas terapias y blancos terapéuticos ha conducido a analizar la influencia de nuevos blancos, como el neuropéptido galanina asociado a la dieta y en el desarrollo de depresión. Se ha informado que galanina cumple funciones fisiológicas en la regulación del balance energético-metabólico y en el desarrollo psicopatológico de depresión. Sin embargo, el nexo entre la regulación de la ingesta alimentaria y el desarrollo de cuadros depresivos es difuso, por lo que nos hemos planteando la siguiente hipótesis: **La regulación de la galanina mediada por patrones saludables de alimentación disminuye los síntomas asociados a depresión**. Para esto nos propusimos como objetivo establecer una relación entre el desarrollo de la sintomatología depresiva y la alimentación mediante la regulación del neuropéptido galanina.

Desarrollamos una actualización bibliográfica entorno al neuropéptido galanina y los posibles mecanismos regulatorios (moduladores) asociados a la señalización monoaminérgica ampliamente descrita en depresión, y también, sobre los neurotransmisores relacionados con la regulación de la ingesta. Además, se realizó una breve revisión de los instrumentos de medición de patrones dietarios y depresión.

Desde esta revisión bibliográfica, esperamos poder aclarar las relaciones que desarrolla galanina en la ingesta y su impacto en el desarrollo de los cuadros depresivos.

INTRODUCCIÓN

Actualmente a nivel global más de 322 millones de personas viven con depresión en el mundo (GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators, 2016) y en base a estimaciones 1 de cada 6 personas la desarrollará a lo largo de su vida (Howard et al., 2019). Debido a estos datos relevantes la Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la depresión como una de las tres principales causas mundiales de discapacidad además de contribuir de manera significativa a la carga mundial de morbilidad (representa un 4,3%) (OMS | *Plan de acción sobre salud mental 2013-2020*, s. f.). Esto supone una considerable carga a nivel personal, así como a nivel social, debido al alto costo económico ante la disminución de la productividad y la alta demanda en los servicios de salud (Firth et al., 2019).

La depresión es definida operacionalmente por el Ministerio de Salud de Chile como una alteración patológica del estado de ánimo, caracterizada por un descenso del humor que termina en tristeza, acompañado de diversos signos y síntomas que persisten a lo menos por 2 semanas (*Guía de Práctica Clínica No GES para el Tratamiento de Adolescentes de 10 a 14 años, 2013*, 2013). La depresión clínica tiende a presentarse a lo menos una vez a lo largo de la vida y

a cualquier edad (Halldorsdottir et al., 2019) sin embargo, el desarrollo de la patología y su sintomatología inician antes del diagnóstico clínico. Es por esto que la realización de pesquisas generales de corte preventivo puede contribuir a la pronta detección de la patología y evitar la progresión de cuadros más severos. Se ha observado que la promoción de estilos de vida saludables y patrones alimentarios sanos podrían ser una estrategia preventiva efectiva a utilizar en personas con o sin diagnóstico clínico (Firth et al., 2019).

En Chile, de acuerdo a la encuesta nacional de salud de 2017, un 15,8% de la población mayor de 15 años presenta síntomas depresivos (sospecha de depresión) y el 5,0 % presenta depresión de acuerdo a estimaciones de la OMS (OMS | *Plan de acción sobre salud mental 2013-2020*, s. f.). En estudiantes universitarios chilenos un artículo sobre sintomatología depresiva, ansiosa, estrés y el rol del apoyo social como factor protector de la salud mental, concluye que la salud mental universitaria cuenta con un 43,2% de los estudiantes encuestados con sintomatología depresiva (Herrera et al., 2019) y se espera un aumento de estas cifras debido a la actual pandemia. Estas cifras logran enmarcar a Chile como uno de los cuatro países con mayores cifras de depresión en América del sur, y relevan preocupantes índices de salud mental, que ha visto solo cifras en aumento en el último tiempo. Análisis más detallados de grupos etarios específicos como adolescentes, universitarios o adultos mayores asociado a sus realidades socioeconómicas o clínicas podrían nutrir a estas cifras

de valiosa información en torno a la epidemiología de los estados depresivos. También es notoria la preocupación de la población y de diferentes organizaciones en torno a la salud mental, manifestándose en la alta demanda de profesionales en el área e iniciativas de visibilizar la importancia de la salud mental.

Hoy los tratamientos utilizados para depresión constan de intervenciones psicoterapéuticas acompañadas de la prescripción de psicofármacos (Firth et al., 2019). Sin embargo, la eficacia terapéutica de ellos presenta ciertas limitaciones principalmente debido a los efectos secundarios adversos, el retraso en la aparición de los efectos terapéuticos una vez iniciado el tratamiento, además de una respuesta desigual entre los pacientes (Juhasz et al., 2014). También, se ha determinado que el 50% de los pacientes no responde a estos tratamientos y el 65% de ellos no logra la remisión de los signos y síntomas, resultando en pacientes resistentes al tratamiento (Firth et al., 2019; Lassale et al., 2019). En consideración de lo expuesto, la búsqueda de tratamientos alternativos o nuevos blancos terapéuticos, es imprescindible en consideración de las alarmantes cifras ya mencionadas.

El estudio y análisis de los mecanismos asociados con depresión ha revelado la influencia de nuevos neurotransmisores que podrían actuar modulando el desarrollo de la patología. El neuropéptido galanina es uno de ellos,

ya que presenta una co-distribución en relación con neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas, neurotransmisores clásicamente asociados a depresión. Además, se ha informado de posibles variantes genéticas del gen de galanina y de sus receptores que podrían conferir un mayor riesgo en el desarrollo estados depresivos y ansiosos en personas que experimentaron infancias adversas o eventos negativos recientes en la vida (Gopalakrishnan et al., 2020; Juhasz et al., 2014). También se ha descrito la relación de galanina con otros neurotransmisores como dopamina, el neuropéptido Y o el ácido gamma aminobutírico, moléculas implicadas en el control de la conducta alimentaria y los mecanismos de recompensa (Marcos & Coveñas, 2021). En función de esta evidencia, el neuropéptido galanina junto a sus tres receptores son asociados al desarrollo de la sintomatología depresiva y a la modulación del balance energético-metabólico en el cuerpo.

Hipótesis monoaminérgica de la depresión

La hipótesis de las monoaminas propone que la depresión es producida por disfunciones en la neurotransmisión de las vías monoaminérgicas a nivel del sistema nervioso central. La deficiencia de neurotransmisores como noradrenalina, serotonina y dopamina es lo que conduce al desarrollo de síntomas depresivos, por lo que (Kuteeva et al., 2008) la acción antidepresiva de los fármacos busca el incremento de la neurotransmisión de las mismas moléculas (Juhasz et al., 2014).

El neuropéptido galanina presenta una gran co-distribución a nivel del SNC con los neuropéptidos monoaminérgicos (co-expresan en casi el 40% de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo dorsal del Rafe y en cerca del 80% de las neuronas noradrenérgicas en el *Locus coeruleus*) lo que proporciona un marco anatómico-estructural que podría explicar su influencia en el desarrollo de depresión (Fuxe et al., 2012; Millón et al., 2017; Pan et al., 2021).

Influencia de la calidad dietaria en depresión

La alimentación es considerada un conjunto de diferentes y complejas formas de comportamiento (Quispe, 2016) y el estudio particular de la regulación de estas conductas nivel central, el equilibrio de la ingesta de alimentos, gasto energético y comportamientos alimentarios son necesarios para la comprensión más global de la mecánica a nivel cerebral (P. Fang et al., 2012), así también, los estudios en población también cobran relevancia cuando organizaciones como la ONU indican que las enfermedades crónicas no transmisibles (ENT), causadas por una inadecuada alimentación, incurren en una pérdida sustancial de capital humano, mermado el potencial de desarrollo personal, y además implican un mayor costo para las economías y sistemas públicos de salud (Rapallo, 2019). Sin embargo, los análisis se tornan complejos al considerar la influencia que ejercen diferentes factores ambientales, como el ambiente sociocultural, el estrato socioeconómico o la disponibilidad de alimentos de cada persona. A nivel corporal el estudio de la alimentación también se ha relacionado con el análisis

de las estructuras cerebrales regulatorias relevantes en estos procesos, por ejemplo, el hipotálamo. El hipotálamo es una región del cerebro que anatómicamente situada en la región ventral del tálamo, en contacto con las paredes del tercer ventrículo, y presenta proyecciones neuronales hacia el tallo hipofisario y la neurohipófisis (Quispe, 2016). Fisiológicamente es responsable de controlar el apetito, la sed y osmorregulación, la termorregulación, el ritmo cardíaco y el metabolismo energético, además de estar involucrado en otros procesos relacionados con la reproducción, supervivencia y agresividad (Lizarbe et al., 2013). Su relevancia en la coordinación de diversas señales centrales y periféricas le proporcionan un importante rol en funciones vitales como la homeostasis corporal, así como también en relación con la alimentación. Debido a la gran variedad de funciones que desarrolla es un objeto de estudio en varias áreas.

Atendiendo a la variedad de factores que influyen en la alimentación, se ha propuesto el uso de patrones alimentarios como una alternativa de estudio poblacional, que permite observar el efecto de la dieta en depresión con variadas poblaciones de estudio. Diversos análisis sobre patrones dietarios sanos, caracterizados por un alto consumo de frutas, vegetales, pescados y productos de granos enteros, han sido asociados con una disminución en el riesgo y prevalencia de padecer depresión, al contrario de patrones dietarios occidentales, con alto consumo de alimentos cárnicos y procesados, entre otros,

que son asociados a una mayor prevalencia en la sintomatología depresiva (Lassale et al., 2019; Sarris et al., 2015)

Actualmente, en las economías desarrolladas y emergentes los alimentos de mayor preferencia corresponden a alimentos altamente procesados y ricos en aporte energético, pero de baja densidad nutricional. Por ello se observa que gran parte de la población humana no logra cumplir con los objetivos de ingesta recomendada de micronutrientes, tales como vitaminas del Complejo B o los minerales zinc y magnesio, esenciales para el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central (Sarris et al., 2015).

También es de consideración que el cerebro opera a una alta tasa metabólica, por lo que una robusta proporción de la ingesta total de energía y nutrientes es utilizada a nivel cerebral, tanto a nivel estructural como en las funciones que desarrolla (comunicación intracelular e intercelular, por ejemplo) requiere de aminoácidos, grasas, vitaminas y minerales u oligoelementos. Concordante con lo último, se ha observado que algunas enfermedades psicológicas pueden ser influenciadas por el déficit de vitaminas o minerales, debido a la adherencia de las personas por ciertos tipos de dieta con alimentos no benéficos (Li et al., 2017; Sarris et al., 2015). Por ejemplo, el contenido de antioxidantes (vitamina C, vitamina E y compuestos como carotenoides) presentes en las frutas y vegetales pueden aportar un efecto protector en

depresión, debido a la acción de diversos antioxidantes que aminoran el daño neuronal inducido por altos niveles de estrés oxidativo. También la disminución de la concentración de folato corporal, presente en frutas y vegetales, ha sido asociado con depresión, debido a que conduce a un aumento de las concentraciones de homocisteína (desecho celular tóxico) y la reducción de la disponibilidad de s-adenosilmetionina, importante donante de grupos metilo en el organismo (Li et al., 2017).

En consideración de lo expuesto, el análisis mediante patrones dietarios resultan un enfoque interesante para el estudio de los hábitos alimentarios de una población y del impacto que tienen en la salud de las personas, y más específicamente, sobre el rol que cumplen en el desarrollo de enfermedades psicológicas como la depresión. El análisis integral de la calidad de la dieta y de los principales alimentos consumidos por una población podrían proporcionar información relevante en torno a la salud mental de una comunidad y facilitar la toma de medidas apropiadas en políticas de salud.

OBJETIVOS

Objetivo general

Relacionar el desarrollo de la sintomatología depresiva y patrones alimentarios mediante la regulación del neuropéptido galanina.

Objetivos específicos

1. Analizar instrumentos de observación clínica que midan sintomatología depresiva y patrones alimentarios.
2. Asociar los mecanismos de señalización de galanina y neuropéptidos asociados a la sintomatología depresiva.
3. Relacionar los mecanismos de acción de la galanina con el balance energético-metabólico y la sintomatología depresiva.

MATERIALES Y MÉTODOS.

El formato de este trabajo fue una revisión online de la bibliografía pertinente a patrones alimentarios, depresión y galanina. Por lo tanto, el método utilizado fue una revisión bibliográfica realizada en la librería iberoamericana “**Scielo**” (<https://scielo.org/es/>) y la librería internacional “**Pubmed**” (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Además, fueron consultados otros recursos digitales que serán mencionados en la bibliografía.

Criterios de selección de artículos

Mediante una revisión sistemática en los motores de búsqueda Pubmed y la biblioteca científica electrónica Scielo, fueron seleccionados los artículos que presentaban al menos una o la combinación de las siguientes palabras clave, tanto en inglés como en español, en sus títulos: “depresión”, “calidad de dieta” y “patrones alimentarios”, que fueran realizados en humanos y con diferentes rangos etarios, en total fueron 18 estudios (Figura 1). Después se filtró y seleccionó los artículos que presentaban modelos de estudio de tipo observacional o experimental en relación a la aplicación de cambios en los patrones alimentarios y los que aplicaban al menos un cuestionario para determinar sintomatología depresiva o depresión y/o un cuestionario de frecuencia alimentaria, en total fueron 7 artículos. Los cuestionarios de depresión

son de libre acceso en buscadores web no así los cuestionarios de patrones alimentarios que no se encuentran disponibles. Con ellos se confeccionaron tablas con los siguientes datos (Tabla 1-1, Tabla 1-3): título del ensayo, nombre del instrumento aplicado (para patrones alimentarios y depresión), país de aplicación, tipo del estudio (estudio longitudinal o transversal), edad de los participantes, número total personas en cada ensayo, número de preguntas aplicadas en cada cuestionario, administración del cuestionario (autoinforme o por un profesional) y algunas anotaciones sobre de cada ensayo. Adicionalmente, se recolectó las covariantes (Tabla 1-5) consideradas como factores de confusión en los estudios (estado fumador, consumo alcohólico, la práctica de actividad física en tiempo libre, niveles de ingresos económico o nivel educacional), estos cuestionarios no se encuentran disponibles en los estudios.

En total fueron 6 los artículos seleccionados que realizan una medición de signos y síntomas depresivos (Haroon et al., 2018; Herrera et al., 2019; Jacka et al., 2011; Juhasz et al., 2014; Ramón Arbués et al., 2019; Ruusunen et al., 2014) y 4 artículos que presentaron cuestionarios de frecuencia alimentaria (Chocano-Bedoya et al., 2013; Jacka et al., 2011; Ramón Arbués et al., 2019; Ruusunen et al., 2014). Adicionalmente desde los mismos 4 estudios se recolectaron las covariantes analizadas.

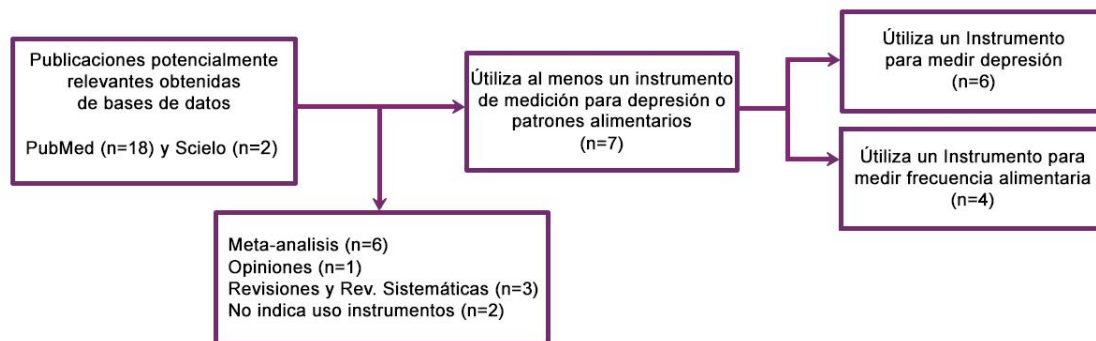


Figura 01: Diagrama de flujo de búsqueda y selección de artículos.

Se realizó una búsqueda en las plataformas PubMed y Scielo seleccionando 20 de ellos y posteriormente fueron seleccionados 7, los utilizaron al menos un instrumento de medición para sintomatología depresiva y cuestionarios de frecuencia alimentaria para determinar patrones alimentarios.

CAPÍTULO 1: ANALIZAR INSTRUMENTOS DE OBSERVACIÓN QUE MIDAN SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA Y PATRONES ALIMENTARIOS.

En este capítulo se hará una breve revisión sobre los instrumentos utilizados para medir la depresión y determinar patrones alimentarios a fin de observar sus principales características y aplicaciones.

La evidencia ha sugerido que la calidad de la dieta cumple un rol importante en depresión (Jacka et al., 2011). Diversos estudios han analizado la asociación de entre la calidad de la dieta, patrones alimentarios y depresión, sin embargo, el volumen de estudios que utilizan diferentes instrumentos para el análisis sobre la influencia de la dieta en depresión ha conducido a resultados contradictorios en la materia. Es por ello que nos hemos propuesto realizar un breve análisis sobre los instrumentos clínicos que determinan sintomatología depresiva o depresión y frecuencia alimentaria, los que permiten la determinación de los patrones alimentarios.

1.1. Análisis de instrumentos para medir depresión

Dentro de los objetivos de los artículos seleccionados que miden depresión (Tabla 1-1): tres de ellos buscaban asociar la calidad de la dieta o los patrones dietarios con trastornos mentales comunes, principalmente depresión, y los otros tres artículos examinaban la influencia de factores psicosociales, factores genéticos y del estrés en depresión. Todos buscaban asociar la sintomatología depresiva o depresión con diferentes factores ambientales o genéticos. Sobre el diseño experimental utilizado en los estudios, dos ensayos fueron de tipo prospectivo y cuatro corresponden a estudios de tipo transversal. Pese a que los estudios de tipo transversal permiten establecer asociaciones, estas no indican relaciones de causalidad que si son observables en ensayos de tipo prospectivos o longitudinales. Si bien el diseño experimental dependerá del tipo de estudio, en análisis sobre calidad de dieta y alteraciones psicológicas es conveniente realizar estudios de tipo prospectivo a fin de aclarar las relaciones temporales en los resultados observados (Ramón Arbués et al., 2019).

En relación a los rangos etarios de los artículos que evaluaron depresión, dos de ellos fueron realizados en poblaciones adulto joven (18 - 29 años) que analizaron grupos universitarios (Herrera et al., 2019; Ramón Arbués et al., 2019), y los demás estudios presentan un rango etario desde los 21 a 60 años o desde los 40 hasta los 70 años aproximadamente.

I. Tabla 1-1: Cuestionarios de depresión

Datos del estudio				Diseño del estudio					
	Título del estudio	Nombre instrumento	País	Tipo estudio	Edad	N° muestra	N° Preguntas	Administración	Objetivo general del estudio
1	Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated Depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. Anu Ruusunen / Sari Voutilainen 2014	Escala de depresión del Laboratorio de Población Humana (HPL)	Finlandia	Cada 4 años (Prospectivo)	42,48,54 o 60 años	1003 Mixto	18 ítems	Autoadministrado	Evaluar el papel de los patrones dietéticos en la depresión en análisis tanto transversales como prospectivos.
2	Apoyo social percibido y factores sociodemográficos en relación con los síntomas de ansiedad, depresión y estrés en universitarios chilenos. Ana Barrera / Bertha Escobar 2019.	Escalas de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS-21) (*)	Chile	Transversal	18 - 29 años	449 Mixto	21 ítems	Autoadministrado	Examinar la influencia del apoyo social percibido y de factores sociodemográficos (género y nivel socioeconómico) en la presencia de sintomatología depresiva, ansiosa y de estrés en universitarios chilenos. (*) versión chilena validada y estandarizada con muestra universitaria (Antúñez y Vinet, 2012)
3	The Association Between Habitual Diet Quality and the Common Mental Disorders in Community-Dwelling Adults: The Hordaland Health Study. Felice Jacka / Grethe S. Tell 2011.	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)	Noruega	Transversal	46 - 49 y 70 - 74 años	5731 Mixto	14 ítems	Autoadministrado	Investigar la asociación entre la calidad de la dieta, los patrones dietéticos y los trastornos mentales comunes en adultos noruegos.
4	Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. Ebrahim Haroon / Andrew H. Miller. 2018.	Escala de calificación de depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D)	US	2 veces (Prospectivo)	21 - 65 años	98 Mixto	17 ítems	Por un profesional	Investigar los efectos genéticos del sistema de galanina en el desarrollo de la depresión y la ansiedad en las personas expuestas a mayor estrés durante la vida.
5	Brain galanin system genes interact with life stresses in depression-related phenotypes. Gabriella Juhasz / Gyorgy Bagdy. 2014.	Brief Symptom Inventory (BSI) con elementos para depresión	Budapest, Hungría y UK	Transversal	18 - 60 años	2,588 Mixto	53 ítems	Autoadministrado	Determinar si la variación en los genes de galanina interactúa con el estrés ambiental y puede ser un predictor de vulnerabilidad a depresión.
6	Conducta alimentaria y su relación con el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio en estudiantes universitarios. E. Ramón / M. Sáez 2019.	Escala breve de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS-21)	España	Transversal	18 - 42 años	1055 Mixto	21 ítems	Autoadministrado	Analizar la calidad de la dieta en una población universitaria y cuantificar su asociación con la prevalencia de ansiedad, depresión, estrés e insomnio.

Tabla 1-1 construido desde los artículos seleccionados para análisis de instrumentos de depresión.

También es conveniente mencionar que los cuestionarios aplicados en la población universitaria fueron validados y estandarizados para estas poblaciones en sus contextos específicos, así la “escala breve de depresión, ansiedad y estrés de 21 preguntas” (DASS-21) de la versión chilena y DASS-21 de la versión española no pueden ser aplicados en otras poblaciones universitarias de otros países. De igual forma, los otros instrumentos de medición como la “escala de calificación de depresión de Hamilton de 17 ítems” (HAM-D) fue confeccionada específicamente para pacientes ya diagnosticados con trastornos de tipo depresivo, también la Escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HADS, por sus siglas en inglés *Hospital Anxiety and Depression Scale*) es aplicada en pacientes hospitalarios a los que se busca conocer de modo rápido y eficaz el estado de su salud mental y determinar si esto podría afectar en los tratamientos o cirugías a aplicar, y por último el “Inventario breve de síntomas” (BSI, por sus siglas en inglés *Brief Symptom Inventory*) para depresión, es indicado para la evaluación del estado psicopatológico de adolescentes o adultos normales y en pacientes con trastornos psiquiátricos o médicos, a fin de medir la evolución de los pacientes y de los tratamientos suministrados y para la realización evaluaciones psicológicas (Tabla 1-2). Esta amplia variedad de instrumentos denota la necesidad de un estudio previo a la selección en base a las características de la población de estudio y el motivo por el cual será aplicado.

En esta misma línea es interesante observar el tipo de aplicación de los instrumentos de medición, la mayoría de ellos son autoadministrados, a excepción de HAM-D que debe ser administrado por un profesional e incluso se suele indicar la presencia de dos profesionales en la entrevista con los pacientes, ya que los resultados del instrumento dependen mucho del criterio de los entrevistadores (Tabla 1-2), sin embargo, es necesario considerar la existencia de cierta falta de fiabilidad en la autoevaluación de los pacientes, los que pueden ser influenciados incluso por el formato de aplicación del instrumento, además, queda de manifiesto la poca utilidad en pacientes semianalfabetos y en pacientes con estado grave en los que no se puede aplicar cuestionarios como el HADS, para conocer el mental actual del paciente y realizar la evaluación tratamientos suministrados o su evolución (Hamilton, 1960; Zigmond & Snaith, 1983).

Por último, la extensión de las escalas de evaluación va en directa relación con la fiabilidad y consistencia de los datos que se requieren obtener. Así el cuestionario BSI es el más extenso de todos los instrumentos analizados, cuenta con 53 preguntas o ítems y busca un análisis profundo de 9 dimensiones de síntomas considerados primarios que son somatización, estado obsesivo compulsivo, sensibilidad interpersonal, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide y psicoticismo, todos a fin de obtener la mayor claridad y certeza de los síntomas de los pacientes a diagnosticar. El BSI es incluso una alternativa breve a la lista de verificación de síntomas-90-revisada completa

II. Tabla1-2: Detalle de cuestionarios de depresión

Título del estudio		Nombre del instrumento	Origen escala depresiva	Descripción del origen del test	Ítems consultados
1	Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated Depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. Anu Ruusunen SariVoutilainen 2014	Escala de depresión del Laboratorio de Población Humana (HPL) Finlandia	Psychosocial predictors of depression (Kaplan et al.,1987)	Edad aplicación: (16 - >60 años.) - Construcción del instrumento: Desde un conjunto mayor seleccionaron 40 ítems concordantes con depresión. Fueron evaluados de forma independiente y después una evaluación de homogeneidad se obtuvieron un total de 18 ítems. - Puntuación: Se asigna un punto respuesta "deprimida" y por cada respuesta "a menudo" o "nunca" según sea apropiado. Se definió que un alto nivel de síntomas depresivos es sobre 1 desviación estándar o más por encima de la puntuación media de depresión para la muestra total. - Observación: La determinación de la puntuación asignada para el diagnóstico de depresión depende de la puntuación media de depresión de la muestra total, o sea, es relativa o relacional, sin embargo, suele ser utilizado desde 5 puntos para el diagnóstico. La escala fue realizada especialmente para esta población de estudio.	Son 18 ítems en total. 1. Se sintió deprimido o muy infeliz 2. Poco apetito 3. Dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido 4. Sentirse solo o alejado de otras personas 5. Sentí en la cima del mundo 6. Me sentí demasiado cansado incluso para hacer las cosas que disfruto 7. Poco disfrute del tiempo libre 8. Menos energía que otras personas 9. Me sentí complacido por lograr algo 10. Me sentí aburrido 11. Me sentí inquieto, no podía quedarse quieto mucho tiempo 12. Me sentí excluido, incluso en grupo 13. Me sentí emocionado o interesado en algo. 14. Es difícil sentirse cerca de los demás 15. Nunca satisfecho con el rendimiento 16. No se puede relajar fácilmente 17. Molesto por cansarse en poco tiempo 18. Me sentí vagamente incómodo sin saber por qué

2	Apoyo social percibido y factores sociodemográficos en relación con los síntomas de ansiedad, depresión y estrés en universitarios chilenos. Ana Barrera Bertha Escobar 2019	Escalas de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS-21) Chile	Escalas Abreviadas de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS - 21) en universitarios chilenos (Antúñez te al., 2012)	- Edad de aplicación: Versión chilena validada y estandarizada para jóvenes universitarios de 18 y 28 años. - Construcción del instrumento: Cuenta con 21 ítems distribuidos en 7 ítem por escala de ansiedad, depresión y estrés. Son cuatro alternativas de respuesta en formato Likert, que van desde 0 ("No describe nada de lo que me pasó o sentí en la semana") hasta 3 ("Sí, esto me pasó mucho, o casi siempre"). Para responder, la consigna se establece "¿En qué medida la frase describe lo que le pasó o sintió la persona durante la última semana?". Es una escala de auto reporte, breve, fácil de administrar y responder, siendo su interpretación sencilla. El cuestionario fue especialmente creado para una población universitaria española y luego fue adaptado a la población universitaria chilena. - Puntuación: Para la escala de depresión el punto de corte es mayor que 5, para la escala de ansiedad mayor que 4 y, por último, para la escala de estrés, el punto de corte es mayor que 5.	Son 21 ítems en total. 1. Me resultó difícil relajarme 2. Estaba consciente de la sequedad de mi boca 3. Parece que no puedo experimentar ningún sentimiento positivo en absoluto 4. Experimenté dificultad para respirar 5. Me resultó difícil desarrollar la iniciativa para hacer cosas 6. Tendía a reaccionar de forma exagerada a las situaciones 7. Experimenté temblores (por ejemplo, en las manos) 8. Sentí que estaba usando mucha energía nerviosa 9. Estaba preocupado por situaciones en las que podría entrar en pánico y hacer el ridículo. 10. Sentí que no tenía nada que esperar 11. Me encontré agitando 12. Me resultó difícil relajarme 13. Me sentí desanimada y azul 14. Era intolerante con cualquier cosa que me impidiera seguir adelante con lo que estaba haciendo. 15. Sentí que estaba cerca del pánico 16. No pude entusiasmarme por nada 17. Sentí que no valía mucho como persona 18. Sentí que era bastante delicada 19. Era consciente de la acción de mi corazón en ausencia de esfuerzo físico 20. Me sentí asustada sin ninguna buena razón 21. Sentí que la vida no tenía sentido
---	---	---	--	--	---

Título del estudio		Nombre del instrumento	Origen escala depresiva	Descripción del origen del test	Ítems consultados
3	The Association Between Habitual Diet Quality and the Common Mental Disorders in Community-Dwelling Adults: The Hordaland Health Study. Felice Jacka Grethe S. Tell 2011	Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) Noruega	The Hospital Anxiety and Depression Scale (Zigmond et al., 1983)	- Edad de aplicación: Pacientes de clínicas ambulatorias de medicina general de ambos sexos de 16 - 65 años con una amplia variedad de quejas y enfermedades. - Construcción del instrumento: Instrumento diseñado específicamente para identificar casos posibles y probables de depresión y ansiedad en la investigación epidemiológica y atención especializada. Inicialmente aplicado en pacientes de hospital en los que se requería conocer rápida y eficazmente el estado de su salud mental y determinar si podría afectar en tratamientos o cirugías. Contiene de 7 ítems de la subescala de depresión y 7 ítems de la subescala de ansiedad, en formato Likert de cuatro puntos. Los entrevistados responden bajo la premisa de "cómo se ha sentido durante la última semana". La duración es de 20 min aproximadamente. - Puntuación: Las puntuaciones de la escala de ansiedad y depresión tienen una potencial suma máxima de 21 pts para cada subescala. Se diagnostica depresión o ansiedad con una puntuación >8 en cada una de las subescalas.	Contiene 14 ítems en total. 1. Me siento tenso o "agitado". 2. Me siento tenso o 'agotado': como si estuviera más lento 3. Todavía disfruto las cosas que solía disfrutar. 4. Tengo una especie de sensación de miedo como 'mariposas' en el estómago 5. Tengo una sensación de miedo como si algo terrible estuviera a punto de suceder. 6. He perdido el interés en mi apariencia. 7. He perdido el interés en mi apariencia. 8. Me siento inquieto porque tengo que estar en movimiento. 9. Espero con placer las cosas. 10. Pensamientos preocupantes pasan por mi mente. 11. Me siento alegre. 12. Tengo sentimientos repentinos de pánico. 13. Puedo sentarme a gusto y sentirme relajada. 14. Puedo disfrutar de un buen libro o radio o TV programa

4	Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. Ebrahim Haroon / Andrew H. Miller 2018	Escala de calificación de depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D) US	A Rating Scale for Depression (Hamilton et al., 1960).	- Edad de aplicación: Pacientes diagnosticados con trastorno depresivo desde 21 - >60 años. - Construcción del instrumento: Escala para uso único en pacientes diagnosticados con trastorno de tipo depresivo, para evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y evolución del paciente. Su valor depende de la habilidad del entrevistador para obtener la información necesaria, valiéndose de toda información previa disponible para la entrevista y evaluación final. Se recomienda dos evaluadores que califiquen independientemente a un paciente en la misma entrevista. - Puntuación: Las variables se miden en escalas de cinco o tres puntos, esta última se utiliza cuando la cuantificación de la variable es difícil o imposible. La puntuación total va de 0 a 52 y se define cuadro depresivo con puntuaciones >8. No se hace distinción entre la intensidad y la frecuencia de los síntomas. - Observación: La escala HAM-D corresponde a una versión abreviada de la original que consta de 21 ítems, siendo recomendado el de 17 ítems.	Contiene 17 ítems en total: 1. Estado de ánimo deprimido 2. Culpa 3. Suicidio 4. Insomnio, inicial 5. medio 6. demorado 7. Trabajo e intereses 8. Retraso 9. Agitación 10. Ansiedad psíquica 11. Ansiedad somática 12. Síntomas somáticos gastrointestinales 13. Síntomas somáticos generales 14. Síntomas genitales 15. Hipocondría 16. Pérdida de conocimiento 17. Pérdida de peso
---	---	--	--	--	---

5	Brain galanin system genes interact with life stresses in depression-related phenotypes. Gabriella Juhasza Gyorgy Bagdya. 2014	Brief Symptom Inventory (BSI) Para depresión Budapest, Hungria y UK	Brief Symptom Inventory (Derogatis, L., 1993)	- Edad de aplicación: Personas sin diagnostico o pacientes con trastornos psiquiátricos desde 13 - >60 años. - Construcción del instrumento: Instrumento de autoinforme de 53 ítems, para evaluar el estado psicopatológico de adolescentes o adultos normales, y pacientes con trastornos psiquiátricos o médicos. Se utiliza para medir la evolución en pacientes, evaluaciones psicológicas y tratamientos suministrados. Alternativa breve a la lista de verificación de síntomas de 90 preguntas revisada completa. Utiliza la escala de Likert de 5 puntos en cada ítem. Las preguntas son realizadas sobre los síntomas durante los últimos 7 días. - Puntuación: GSI se obtiene dividiendo la puntuación total entre el número de ítems del instrumento. El "Índice de distrés de síntomas positivos" resulta de la división la puntuación total entre el número de ítems respondidos positivamente. Por último, el "Índice total de los síntomas positivos" es obtenido desde el cómputo de síntomas indicados por el sujeto. - Observaciones: El informe es utilizado tanto en estudios transversales como longitudinales, y puede medir secuencias cronológicas, así como evaluaciones previas y posteriores.	Contiene 53 ítems en total. 1. Nerviosismo o temblor interno 2. Debilidad o mareos 3. Piensa que alguien controla sus pensamientos 4. Siente que otros tienen la culpa 5. Dificultad para recordar cosas 6. Se molesta fácilmente o está irritable 8. Temeroso en los espacios abiertos 10. Siente que no se puede confiar 11. Susto súbito sin razón 12. Explosión de cólera sin control 13. Siente soledad, aún con personas 14. Siente un bloqueo para hacer cosas 15. Sentimientos de soledad 16. Sentimientos de tristeza 17. Sensación de desinterés por las cosas 18. Sentimientos de miedo 19. Siente que pueden herirlo fácilmente 20. Sentimientos de que la gente no es amable o con usted 21. Sentimientos de inferioridad 22. Nauseas o trastornos estomacales 23. Sentimientos de que le observan o comentan sobre usted. 24. Tener que verificar una y otra vez las cosas que hace 25. Dificultades para tomar decisiones 26. Temor a viajar en autobús, metro o trenes 27. Dificultad para respirar 28. Episodios de frío o calor 29. Evitar ciertas cosas, lugares o actividades porque le asustan 30. La mente se le queda en blanco 31. Adormecimiento o calambres 32. La idea de que usted debe ser castigado por sus pecados
---	---	---	---	--	---

					33. Sentimientos de desesperanza sobre el futuro 34. Dificultades de concentración 35. Sensación de debilidad en partes de su cuerpo 36. Sentimientos de tensión o agarrotamiento 37. Impulsos por pegar, herir o hacer daño a alguien 38. Impulsos por romper o destruir cosas 39. Sentimientos de timidez o vergüenza 40. Sensación de inquietud en lugares con mucha gente 41. Dificultad de sentirse cercano a otras personas 42. Crisis de temor o pánico 43. Meterse en querellas frecuentemente 44. Sentirse nervioso cuando está solo 45. Los demás no le dan suficiente crédito por sus logros 46. Dificultad para estar quieto 47. Sentimientos de devaluación 48. Sensación de que se aprovecharán de usted, si se deja
--	--	--	--	--	--

Título del estudio		Nombre del instrumento	Origen escala depresiva	Descripción del origen del test	Ítems consultados
6	Conducta alimentaria y su relación con el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio en estudiantes universitarios. 2019 E. Ramón / M. Sáez	Escala breve de Depresión, Ansiedad y Estrés (DASS-21)	Manual for the depression anxiety stress scales (Lovibond, S.H. & Lovibond, P.F., 1995)	- Edad de aplicación: Población universitaria española de 18 y 28 años. - Construcción del instrumento: Instrumento compuesto de 21 ítems, conformado por las subescalas de ansiedad, estrés y depresión, con 7 ítems para cada subescala, con evaluación de tipo Likert de 0 a 3 puntos (0 significa "no me es aplicable en absoluto" y 3 "me es aplicable mucho o la mayoría del tiempo"). La consulta es sobre lo que pasó hace una semana atrás. - Puntuación: La suma de las puntuaciones obtenidas en cada subescala se multiplica por 2 al objeto de hacer comparables los resultados del DASS-21 y el DASS-42. A partir de las puntuaciones obtenidas se clasifica a los participantes en cada una de las 3 subescalas de ansiedad, depresión y estrés. Se indica ansiedad leve desde 8 puntos, depresión leve desde 10 puntos y estrés leve desde 15 puntos.	Contiene 21 ítems. 1. Me resultó difícil relajarme 2. Estaba consciente de la sequedad de mi boca 3. Parece que no puedo experimentar ningún sentimiento positivo en absoluto 4. Experimenté dificultad para respirar 5. Me resultó difícil desarrollar la iniciativa 6. Tendía a reaccionar de forma exagerada a las situaciones 7. Experimenté temblores 8. Sentí usando mucha energía nerviosa 9. Estaba preocupado por situaciones que podrían entrar en pánico y hacer ridículo. 10. Sentí que no tenía nada que esperar 11. Me encontré agitando 12. Me resultó difícil relajarme 13. Me sentí desanimada y azul 14. Era intolerante con cualquier cosa que me impidiera seguir adelante con lo que estaba haciendo. 15. Sentí que estaba cerca del pánico 16. No pude entusiasmar me por nada 17. Sentí que no valía mucho como persona 18. Sentí que era bastante delicada 19. Era consciente de la acción de mi corazón en ausencia de esfuerzo físico. 20. Me sentí asustada sin ninguna razón 21. Sentí que la vida no tenía sentido

Tabla 1-5 que recoge información sobre los cuestionarios de depresión aplicados en los artículos seleccionados.

(SCL-90-R). Sin embargo, también es necesario contar instrumentos de medición breves, como el cuestionario DASS-21, originario del cuestionario DASS-42 con 42 ítems a consultar, y también el HADS diseñado específicamente para identificar casos posibles y probables de depresión y ansiedad en la investigación epidemiológica, que cuenta con 14 ítems en total, lo que facilita su aplicación en grandes grupos. También, en la práctica es posible realizar equiparaciones de las escalas a fin de facilitar los análisis, por ejemplo en el estudio DASS-21 validado para población universitaria española (Ramón Arbués et al., 2019), los resultados obtenidos fueron multiplicados al doble a fin de equiparar el puntaje de otros informes DASS-42 aplicados anteriormente en otra muestra y así poder realizar comparaciones de las poblaciones.

En conclusión, los instrumentos de medición de sintomatología depresiva o de depresión presentan ciertas características de acuerdo al objetivo de aplicación de estos, lo que determinará el número de ítems consultados, la población o grupos específicos practicables, características clínicas o no de los participantes, si es necesario una entrevista o puede ser autoadministrado, o bien los tipos de análisis que pueden ser realizados desde los instrumentos. También se observó que los análisis prospectivos parecen ser la mejor alternativa para concluir relaciones de causalidad entre las variables que son ensayadas.

1.2. Análisis de instrumentos para determinar patrones alimentarios

Los patrones alimentarios son el conjunto de productos que un individuo, familia o población consumen de manera ordinaria según un promedio habitual de frecuencia estimado en un rango temporal de al menos una vez al mes, y derivan de análisis estadísticos de datos empíricos recolectados en el individuo o población de estudio, por lo tanto, coinciden estrechamente con los hábitos dietéticos de esa población, no son reproducibles en otros grupos de estudio y tampoco son el reflejo de una dieta óptima, siendo utilizados para analizar el efecto de la dieta en conjunto (patrones dietéticos derivados empíricamente) (Hu, 2002; Lassale et al., 2019).

En contraste de los patrones alimentarios, que son considerados métodos de estudio *a posteriori*, los índices dietéticos son juzgados como métodos *a priori*, ya que su construcción está basada en conocimientos existentes de lo que se considera una “dieta saludable” (patrones dietéticos orientados a una hipótesis), siendo muy útiles para el profesional clínico debido a que pueden reflejar la adherencia de un paciente o población a una dieta ideal, sin embargo, no cuentan con la característica de ser un reflejo de los hábitos alimentarios de dicho paciente o población de estudio, presente en los patrones alimentarios (Hernández Ruiz et al., 2015; Hu, 2002; Lassale et al., 2019).

Los patrones alimentarios se pueden calcular mediante un análisis factorial, que incluye tanto el análisis de componentes principales de la dieta como el análisis de factores comunes en ellas. Esta técnica estadística utiliza información reportada en cuestionarios de frecuencia alimentaria (FFQ, por sus siglas en inglés *food frequency questionnaires*) proporcionada por la población de estudio para identificar dimensiones subyacentes comunes (factores o patrones) del consumo de alimentos. Posteriormente se obtendrá una puntuación resumida para cada patrón que podrá ser utilizado para análisis de correlación o regresión, a fin de examinar las relaciones entre varios patrones de alimentación y el resultado de interés. Este método suele ser el más utilizado debido a la reproducibilidad y confiabilidad de sus datos, sin embargo, también es utilizado el análisis de conglomerados que agrupa a los individuos en subgrupos relativamente homogéneos en base sus dietas, lo que le proporciona la característica de poder segregar en base a los objetivos de estudio los subgrupos creados (Hu, 2002).

En la Tabla 1-3 se presentan tres cuestionarios de frecuencia alimentaria y un índice de alimentación saludable (IAS). El primer cuestionario fue diseñado para ser evaluado en una población masculina adulta que participaba de otro estudio sobre factores de riesgo en enfermedades cardiovasculares. El segundo artículo fue realizado en una población adulta de Noruega con edades de 46 a más de 60 años. El tercer análisis fue realizado en mujeres enfermeras de

Estados Unidos con edades desde los 50 a más de 60 años. El cuarto y último estudio analizado, fue realizado en universitarios españoles de 18 a 30 años aproximadamente. Los tres primeros estudios indicaron presentar un FQQ estandarizados y adaptados (o creados) especialmente para su muestra. Desde los FFQ se proporcionaron tres patrones alimentarios obtenidos mediante análisis factorial en el caso de los dos primeros estudios (patrón alimentario sano o prudente, patrón alimentario occidental y patrón alimentario mixto o noruego tradicional) y el tercero solo dividió en dos los patrones alimentarios (patrón alimentario saludable y patrón alimentario occidental) (Tabla 1-4). El cuarto estudio corresponde al IAS, reúne a 10 ítems (alimentos) basados en las recomendaciones de las guías alimentarias de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria del 2004, con estos alimentos definieron un sistema de puntuaciones que calificaba el índice de adherencia de los individuos en una “alimentación saludable”, “alimentación que necesita cambios” y “alimentación poco saludable”. Se observa entonces la diferencia en los resultados proporcionados por los cuestionarios de frecuencia alimentaria y el índice de alimentación saludable. El primero clasifica en base a datos empíricos una serie de patrones alimentarios en los que se clasifica la muestra, y el segundo califica la dieta del grupo de estudio en base a una “dieta ideal”, basada en recomendaciones o estimaciones de lo que debiera ser una “alimentación saludable”, las cuales pueden ir variando en el tiempo e incluso por el área geográfica.

III. Tabla 1-3: Cuestionarios de frecuencia alimentaria

				Modalidad de aplicación					
	Título	Nombre instrumento	País	Tipo estudio	Edad	N° Muestra	N° Preguntas	Administración	Descripción estudio
1	Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated Depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. Ruusunen / S. Voutilainen 2014.	Cuestionario de frecuencia alimentaria (FFQ)	Finlandia	4 años (Prospectivo)	42,48,54 o 60 años	1003 Total	25 ítems	Autoadministrado	Se preguntó a los sujetos del estudio sobre su frecuencia de consumo de 25 grupos de alimentos y bebidas durante los 12 meses anteriores. Había seis posibles frecuencias categorías: nunca o más de una vez al mes, una vez o dos veces al mes, una vez a la semana, un par de veces a la semana, casi cada día, una vez al día o más a menudo. Para aquellos alimentos que fueron considerados de consumo frecuente, el uso se preguntó en relación a la cantidad de raciones por día/semana.
2	The Association Between Habitual Diet Quality and the Common Mental Disorders in Community-Dwelling Adults: The Hordaland Health Study. F. Jacka / G. Tell 2011	Cuestionario de frecuencia alimentaria (FFQ)	Noruega	Transversal	46 - 49 y 70 - 74 años	5731 total	169 ítems	Autoadministrado	FFQ validado en poblaciones noruegas y se consulta sobre la ingesta habitual de alimentos durante el último año. Cuenta con 169 ítems e incluye alternativas de frecuencia, el número de unidades consumidas y el tamaño de las porciones. También evaluó el número y el horario de las comidas al día. Usando los tamaños estimados de las porciones, la ingesta de cada alimento se convirtió a equivalentes diarios.
3	Prospective study on long-term dietary patterns and incident depression in middle-aged and older women. P. Chocano-Bedoya/A. Ascherio 2013	Cuestionario de frecuencia alimentaria (FFQ)	US	1996- 2008 Cada 4 años (Prospectivo)	50 - 77 años	50,605 mujeres total	61 ítems	Autoadministrado	Cuestionario enviado por correo sobre factores de estilo de vida y afecciones médicas. Las participantes informaron su ingesta habitual de alimentos y bebidas durante el año anterior en un FFQ semicuantitativo de 61 ítems.
4	Conducta alimentaria y su relación con el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio en estudiantes universitarios. E. Ramón / M. Sáez 2019	Índice de Alimentación Saludable (IAS)	España	Transversal	18 - 42 años	1055 total	10 ítems	Autoadministrado	El IAS fue adaptado a los alimentos más habitualmente ingeridos por la población española. Consta de 10 variables puntuables de 0 a 10 puntos cada una, con una puntuación final del cuestionario entre 0-100 puntos. Además, se comparó la frecuencia de la ingesta de cada grupo de alimentos de los participantes con las recomendaciones recogidas en la Guía de la Alimentación Saludable de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC).

Tabla 1-3 construido desde los artículos seleccionados para análisis de instrumentos de patrones dietarios.

Existe entre los cuestionarios de frecuencia alimentaria una diferencia considerable en relación a la cantidad de ítems a consultar. El segundo estudio del Tabla 1-3 es el que presenta la mayor cantidad de ítems consultados, lo que implicará un análisis más detallado de los tipos de alimentos que se consumen en la población de estudio. Sin embargo, esto puede ser considerado una limitación en el estudio posterior, ya que el enfoque del análisis factorial implica la toma de decisiones arbitrarias importantes, que incluyen la consolidación de grupos de alimentos, el número de factores a extraer (solo dos patrones o tres patrones) e incluso el etiquetado de cada componente generan un desafío en la estandarización de cada estudio (Hu, 2002), además el tiempo que debe ser aplicado en cada participante del estudio puede ser mayor, complejizando la logística en grupos grandes.

El patrón alimentario occidental, en cambio presenta a alimentos como carnes rojas o procesadas, duces o postres, papas fritas y granos refinados como alimentos potencialmente perjudiciales para la salud mental, siendo asociados con una alta prevalencia en la sintomatología depresiva (Jacka et al., 2011; Ruusunen et al., 2014). Se observa entonces que el patrón occidental es el patrón que más representa a las economías desarrolladas y emergentes con alimentos altamente procesados y ricos en aporte energético, pero pobres en nutrientes (Sarris et al., 2015).

IV. Tabla 1-4: Patrones dietarios y alimentos que los componen.

Título		Descripción patrones alimentarios	
1	Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. Ruusunen / S. Voutilainen 2014.	Patrón prudente	Verduras frescas, verduras cocidas, frutas, pan integral, aves de corral, bayas, queso bajo en grasa y pescado.
		Patrón occidental	Embutidos, carnes, bocadillos dulces como helados, caramelos y chocolate, dulces, refrescos y jugos, patatas al horno y papas fritas francesas, panecillos franceses, alimentos procesados, queso alto en grasa y huevos.
		Patrón mixto	Panes dulces de café, bayas frescas y congeladas, gachas de avena, bocadillos dulces, refrescos dulces y jugos, bajo consumo de alcohol.
2	The Association Between Habitual Diet Quality and the Common Mental Disorders in Community-Dwelling Adults: The Hordaland Health Study. F. Jacka / G. Tell 2011	Patrón sano	Verduras, ensaladas, frutas, arroz, pasta, cereales, pescado, vino y carnes no procesadas.
		Patrón occidental	Alimentos con carne e hígado, pizza, bocadillos salados, chocolates, azúcar y dulces, refrescos, margarina, mayonesa y otros aderezos, papas fritas, cerveza, café, pasteles y helados.
		Patrón noruego tradicional	Alimentos como pescado y mariscos, papas, frutas, verduras, mantequilla y margarina, leche y yogur, pan, pasta, arroz, carne, carne para untar, legumbres y huevos.
3	Prospective study on long-term dietary patterns and incident depression in middle-aged and older women. P. Chocano-Bedoya/A. Ascherio 2013	Patrón saludable	Frutas, vegetales, pescados, productos de granos enteros y lácteos bajos en grasa.
		Patrón occidental	Carnes rojas y procesadas, papas fritas francesas, postres, lácteos altos en grasa y granos refinados.
4	Conducta alimentaria y su relación con el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio en estudiantes universitarios. E. Ramón / M. Sáez 2019	Alimentos consultados: cereales y derivados, verduras y hortalizas, frutas, leche y derivados, carnes (incluye magras, pescados y huevos), legumbres, embutidos y fiambres, dulces y refrescos con azúcar. La clasificación por categorías se realiza en base a los siguientes criterios: - > 80 pts → Alimentación saludable. - (50 – 80) pts → Alimentación necesita cambios. - < 50 pts → Alimentación poco saludable.	

Tabla 1-4 que recoge los patrones dietarios y los alimentos que los componen. También está presente el índice de alimentación.

Iniciativas chilenas destacables por su alcance nacional y en consideración de los anteriores resultados, es la “Radiografía de la Alimentación en Chile” en su primera entrega en abril del 2021 (*Radiografía-de-Alimentación-en-Chile.pdf*, s. f.) sobre los alimentos más consumidos en Chile. Se informó que, si bien dentro de los principales gastos en alimentación los vegetales representan un ítem importante, a la par de estos se encuentran alimentos principalmente procesados, como granos refinados (pan), carnes rojas, dulces y bebidas. En relación a la cantidad consumida las bebidas azucaradas, pan y verduras son los alimentos que lideran. Las legumbres, pescados, frutas y verduras presentan índices de cumplimiento per cápita muy por debajo de lo recomendado en todas las edades y estratos sociales chilenos, de acuerdo a las recomendaciones de las Guías alimentarias del MINSAL.

Por lo tanto, los patrones alimentarios son utilizados para analizar el efecto de la dieta en conjunto y se obtienen de manera empírica desde la población de estudio por medio de los cuestionarios de frecuencia alimentaria. Esto les brinda como característica el coincidir estrechamente con los hábitos dietéticos de los participantes, no ser reflejo de una dieta óptima y no ser reproducibles en otros grupos de estudio. Los patrones dietéticos clásicamente identificados son los patrones alimentarios sanos y occidental, en los que coinciden ciertos grupos de alimentos de modo transversal entre los estudios. Estos análisis pueden proporcionar información valiosa para la creación de políticas públicas de salud,

que puedan orientar con datos empíricos la mejora en hábitos alimentarios y así en la salud física y mental de la población de estudio.

1.3. Análisis de instrumentos utilizados para determinar covariantes importantes en los patrones alimentarios

Finalmente, en la Tabla 1-5 se encuentran reunidas algunas covariables consideradas relevantes en los artículos analizados. La pesquisa de las covariantes es a razón de la posible influencia que presenten como factores de confusión, alterando los resultados de estos estudios, por lo que son considerados en los análisis de resultados de los cuestionarios. Las covariantes analizadas más recurrentes corresponden al estado fumador o tabaquismo, el consumo de alcohol y la actividad física. La recolección de estos datos, además de actuar como potenciales factores de confusión, permite caracterizar y observar tendencias en las poblaciones estudiadas. Por ejemplo, en el primer ensayo de la Tabla 1-5 (Ruusunen et al., 2014) se observa que aquellas personas con un puntaje mayor en relación al patrón alimentario occidental, presentan mayor consumo de alcohol y tabaquismo, además de una menor actividad física en relación a los que obtuvieron puntajes más bajos para este factor. Del mismo modo, en el cuarto estudio de la Tabla 1-5, se determinó que la falta de adherencia a las recomendaciones de ingesta de verduras y hortalizas puede ser asociado a la presencia de ansiedad, depresión e insomnio, y que por el contrario,

el consumo deficitario de productos lácteos y el excesivo de dulces se asocian a un mayor riesgo de sufrir ansiedad, estrés, depresión e insomnio (Ramón Arbués et al., 2019).

Estos resultados indican que se pueden establecer relaciones entre la alimentación y la salud mental, y que a su vez estos pueden ser influenciados por otros múltiples factores que deben ser considerados en los análisis de resultados a fin de evitar resultados sesgados.

V. Tabla 1-5: Cuestionarios covariantes

Identificación del estudio		Modalidad de aplicación		
Título	País	Nº Muestra	Administración	Covariantes estudiadas
1	Finlandia	1003 Mixto	Autoadministra	Estado fumador , el tipo de tabaco y las cantidades fumadas por día se evaluaron mediante un cuestionario no especificado.
				Consumo de alcohol (gramos / semana) evaluado con el Inventario de consumo de alcohol nórdico para comportamiento de bebida en los últimos 12 meses.
				La actividad física en el tiempo libre evaluada en "cuestionario de actividad física en el tiempo libre" (AFTL) de 12 meses.
2	Noruega	5731 Mixto	Autoadministrada	Estado fumador tabaquismo actual se definió como las personas que informaron haber fumado cigarrillos, puros o pipas a diario.
				Consumo de alcohol medido en unidades de alcohol consumido por quincena y categorizado en tres niveles: no bebedor, bebedor de 1 a 15 unidades por quincena y bebedor de más de 15 unidades por quincena.
				La actividad física en el tiempo libre evaluado mediante un cuestionario, dejando registre del número de horas semanales y la actividad ligera o intensa.
	US	50,605	Autoadministrada	Nivel educacional categorizado en escolaridad básica, bachillerato terminado, 1 a 3 años en la facultad/universidad y 4 o más años universitarios.
				Cuestionario de estado de tabaquismo , nivel educacional, estado civil y laboral, menopausia, uso de terapia de reemplazo hormonal, uso de multivitamínicos y eventos médicos importantes como cáncer, presión arterial alta, angina, hipercolesterolemia y diabetes. No se especifica más detalles.
4	España	1055 total	Autoadministrada	Estado fumador o tabaquismo y consumo de alcohol fueron recolectados mediante cuestionario no especificado.
				La actividad física desarrollada y el tiempo sentado o tumbado se evaluaron mediante la versión breve del International Physical Activity Questionnaire (IPAQ breve) en su versión en español y evalúa la actividad en los últimos 7 días.
				La calidad del sueño y el insomnio de los participantes se evaluaron mediante el Índice de Severidad del Insomnio (ISI). Este cuestionario consta de 7 ítems que estudian la naturaleza, severidad e impacto del insomnio.

Tabla 1-3 que recoge las covariantes estudiadas en los cuestionarios de frecuencia alimentaria.

Resumen Capitulo 1:

La evidencia indica que la calidad de la dieta puede cumplir un rol importante en depresión (Jacka et al., 2011), pero el uso de diferentes instrumentos que miden la sintomatología depresiva y la calidad de la dieta ha conducido a resultados contradictorios. Realizamos una breve revisión de estos instrumentos.

Se realizó una selección de 7 artículos que aplicaban al menos un instrumento de medición para sintomatología depresiva y/o patrones alimentarios. Los instrumentos de medición para depresión fueron 6 en total y todos buscaban asociar la sintomatología depresiva o la depresión con diferentes factores ambientales o genéticos.

La metodología experimental de los artículos analizados era principalmente de tipo transversal (n=4), lo que permite establecer asociaciones, sin embargo, no indican relaciones de causalidad, que si son observables en estudios prospectivos o longitudinales (n=2). Aún que el diseño experimental depende del tipo de estudio, los análisis sobre calidad de dieta y alteraciones psicológicas se recomiendan realizar en estudios de tipo prospectivo a fin de aclarar las relaciones temporales de los resultados (Ramón Arbués et al., 2019).

Los cuestionarios de depresión se aplican en base a la población de estudio y deben estar estandarizados y validados para ellas. De los observados existen para universitarios españoles y universitarios chilenos, para poblaciones clínicamente diagnosticadas y participantes no diagnosticados, y además cada instrumento cuenta con objetivos específicos, número variable de ítems consultados y modalidades de aplicación (autoadministrado o por un profesional a cargo), esta información fue resumida en las Tablas 1-1 y 1-2.

Los instrumentos de medición para determinar patrones alimentarios analizados fueron 3 y se incluyó un índice de alimentación saludable. Los patrones alimentarios clasifican a su población de estudio basándose en datos empíricos obtenidos desde ella, y el índice de alimentación saludable califica en base a una “dieta ideal”, previamente determinada por recomendaciones de pautas alimentarias, sobre el índice de adherencia de los individuos a esta dieta. La noción sobre lo que es una alimentación saludable, pueden variar en el tiempo en base a los conocimientos de los alimentos, tendencias alimentarias y por el área geográfica, y además no representan necesariamente los hábitos alimentarios de la población de estudio.

Los tres cuestionarios de frecuencia alimentaria indicaron ser estandarizados y validados para su muestra, presentan una extensión mayor al

índice de alimentación saludable y definen principalmente dos tipos de patrones alimentarios: el patrón alimentario saludable o prudente, que involucra alimentos como frutas, verduras, pescados y cereales de grano entero primordialmente, además fueron asociados con una menor prevalencia en la sintomatología depresiva (Jacka et al., 2011). La segunda clasificación es el patrón occidental que incluye alimentos procesados, carnes rojas, duces o postres, papas fritas y productos desde granos refinados, los que se clasificaron como potencialmente perjudiciales para la salud mental, siendo asociados con una alta prevalencia en la sintomatología depresiva (Jacka et al., 2011; Ruusunen et al., 2014). En las economías desarrolladas y emergentes el tipo de alimentación que predomina es el patrón occidental con alimentos altamente procesados y ricos en aporte energético, pero pobres en nutrientes (Sarris et al., 2015).

En Chile de acuerdo al informe “Radiografía de la alimentación en Chile” (Radiografía-de-Alimentación-en-Chile.pdf, s. f.) los principales gastos en alimentación en ese orden corresponden a bebidas azucaradas, pan y verduras. Además de acuerdo al índice de cumplimiento de consumo de alimentos muestran un muy bajo consumo de pescados, verduras y frutas, alimentos indicados como beneficiosos para la salud física y mental.

Los análisis de covariables son necesarios en ensayos de determinación de patrones alimentarios, ya que pueden ser factores de confusión en los cálculos

posteriores o bien pueden proporcionar información valiosa en torno al perfil de los participantes.

Es posible establecer relaciones entre la alimentación y la salud mental, estos factores además pueden ser influenciados por otros múltiples factores que deben ser considerados en los análisis de resultados a fin de evitar resultados sesgados.

Capítulo 2: INTEGRAR LOS MECANISMOS DE LA GALANINA Y NEUROPEPTIDOS ASOCIADOS A LA SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA.

En esta sección se va a realizar una breve descripción de los principales componentes del sistema galaninérgico, a nivel de sus neuropéptidos y receptores que lo conforman, y además se va a establecer la relación del neuropéptido galanina con los mecanismos clásicos descritos en el desarrollo de estados depresivos.

2. 1. Tratamientos en depresión

Los tratamientos para trastornos mentales comunes como depresión se centran en intervenciones de tipo psicoterapéuticas acompañados de la prescripción de psicofármacos (Firth et al., 2019). Gran parte de estos medicamentos basan su acción en potenciar la transmisión sináptica de neurotransmisores monoaminérgicos o prolongar el tiempo la acción de estos (Borrito-Escuela et al., 2021). Si bien, los avances farmacológicos han sido importantes, la eficacia terapéutica de estos fármacos presentan ciertas limitaciones, principalmente debido a la aparición de efectos secundarios

adversos o por el retraso en la aparición de los efectos terapéuticos, además de una respuesta desigual dentro de una población de pacientes analizados (Juhasz et al., 2014).

Esto último es relevante si se considera que la remisión de los signos o síntomas en depresión no es completa, determinándose que el 50% de los pacientes no responde a estos tratamientos y el 65% de ellos no logra la remisión de los signos y síntomas, etiquetando a estos pacientes como resistentes al tratamiento (Firth et al., 2019; Lassale et al., 2019).

En consideración de las limitaciones farmacológicas anteriores y de las alarmantes cifras, la búsqueda de nuevos objetivos terapéuticos ha conducido a la búsqueda de diferentes neurotransmisores que actúen modulando el desarrollo de la depresión. El neuropéptido galanina es uno de ellos, el cual ha demostrado ser co-transmisible en neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas, y también, se ha informado de posibles variantes genéticas del gen de galanina y de sus receptores que podrían conferir un mayor riesgo en el desarrollo estados depresivos y ansiosos en personas que experimentaron infancias adversas o eventos negativos recientes en la vida (Juhasz et al., 2014). Además se le ha asociado a otras enfermedades como la epilepsia, la enfermedad de Alzheimer, dolor crónico, ansiedad, entre otras (Gopalakrishnan et al., 2020).

2.2. Sistema galaninérgico

2.2.1. Composición del sistema galaninérgico

El sistema galaninérgico se conforma de los circuitos celulares y moleculares que integran señales derivadas del péptido galanina, tanto del sistema nervioso central como del periférico. Inicialmente aislado desde intestino porcino, ha sido detectado en rata, vaca o trucha entre otros (Lang et al., 2007).

Molecularmente se compone de 4 péptidos de los cuales galanina (GAL), es el neuropéptido principal del sistema. Los otros tres péptidos corresponden al péptido asociado al mensaje de galanina (GMAP), el péptido similar a galanina (GALP) y el péptido alarina (Gopalakrishnan et al., 2020; Lang et al., 2007).

Desde el punto de vista de sus receptores, el sistema galaninérgico cuenta con tres subtipos de receptores descritos: el receptor de galanina 1 (GALR1), el receptor de galanina 2 (GALR2) y el receptor de galanina 3 (GALR3) (Gopalakrishnan et al., 2020). Adicionalmente, todos los neuropéptidos galaninérgicos poseen la capacidad de interaccionar con diferentes receptores presentes en SNC como también a nivel periférico, como por ejemplo el receptor de serotonina 5HT1A.

Es necesario también mencionar a los fragmentos de galanina, que ejercen funciones a nivel del sistema nervioso central y son capaces de interaccionar con los receptores del sistema galaninérgico (Millón et al., 2015). Estudios sobre la actividad estructural de galanina, indican que a nivel cerebral los fragmentos N-terminales de galanina son biológicamente activos, al contrario de los fragmentos C-terminales de galanina que no presentan actividad en los receptores galaninérgicos (Millón et al., 2017).

2.2.2. Neuropéptidos del sistema galaninérgico

En humanos, los genes que codifican a los neuropéptidos que forman parte del sistema galaninérgico se localizan en los cromosomas 11 y 19: Los genes GAL y GMAP son transcritos desde el cromosoma 11q13.3, compuesto de cinco intrones y seis exones, lo que conduce a la traducción de un precursor de 123 aminoácidos denominado preprogalanina, el que tras un procesamiento proteolítico originará los péptidos GAL y GMAP maduros (Figura 2A). Desde cromosoma 19q13.43 se transcribe un ARN mensajero que será traducido en un precursor de 116 aminoácidos desde el cual se origina el neuropéptido GALP. Mediante una transcripción alternativa de una variante de empalme será producida alarina (Figura 2B) (Gopalakrishnan et al., 2020; Lang et al., 2007).

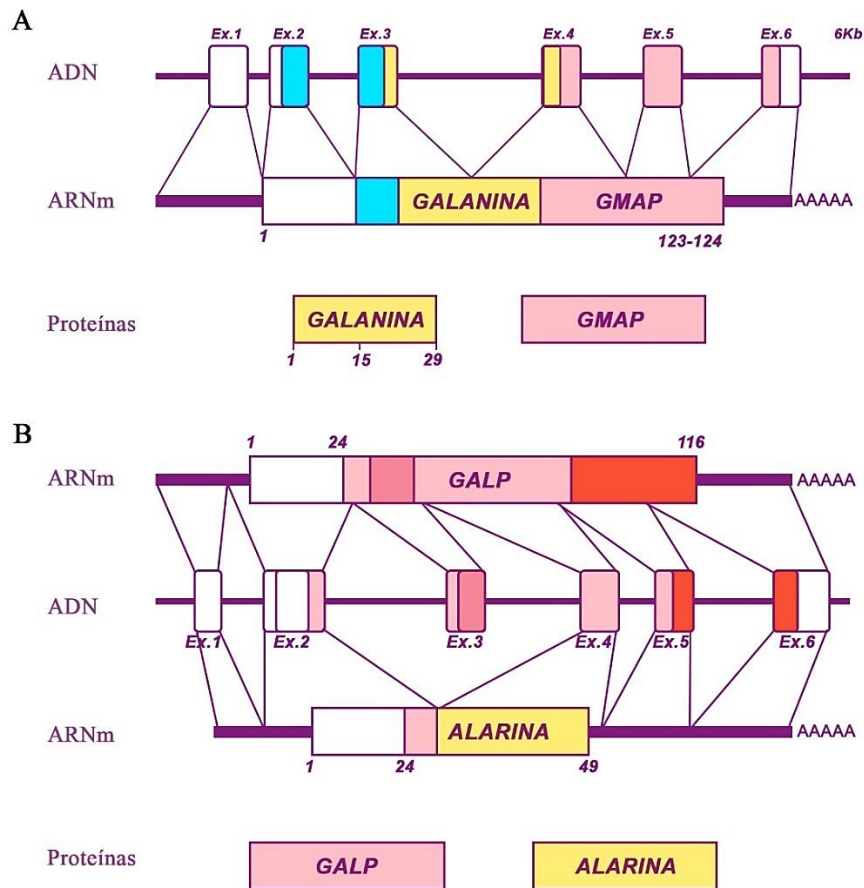


Figura 2: Síntesis de péptidos del sistema galaninérgico.

A) Organización del gen de la preprogalanina. Desde el primer exón hasta el cuarto es codificada en orden la región 5' sin traducir del ARNm de la preprogalanina, el codón de inicio de la traducción del péptido señal (blanco), el sitio proteolítico (celeste) y finalmente el péptido galanina maduro (amarillo). Desde el exón 4 hasta el 6 es codificado en orden el péptido asociado al mensaje de galanina (GMAP) y el sitio de poliadenilación. B) Organización del gen de preproGALP. La preproGALP está compuesta desde los exones

1-6 y donde el segmento de homología con galanina está contenido en el exón 3 (rosa oscuro). La proteína GALP madura está codificada por los exones 2-5 (rosada). Un empalme postranscripcional conduce a la exclusión del exón 3, provocando un cambio de marco de traducción generando la proteína alarina (amarilla). El péptido alarina está compuesta de los primeros 5 aminoácidos del péptido GALP maduro seguido de otros 20 aminoácidos y la escisión proteolítica que conducirá a la alarina madura. (Modificada de LANG, 2007).

2.2.3. Neuropéptido galanina

La galanina humana (Figura 3A) es un neuropéptido conformado por 30 aminoácidos, lo cual la diferencia de otras especies en las que sólo poseen 29 aminoácidos en su estructura primaria (Evans & Shine, 1991; Lundkvist et al., 1995). Su nombre se deriva de la presencia de una glicina en su extremo N-terminal y alanina en el extremo C-terminal (Lang et al., 2007). La secuencia del gen de galanina es evolutivamente conservada, especialmente los primeros 15 aminoácidos del extremo N-terminal, los que comparten un 100% de identidad en diversas especies, (Figura 3B) (Gopalakrishnan et al., 2020), adjudicando a esta

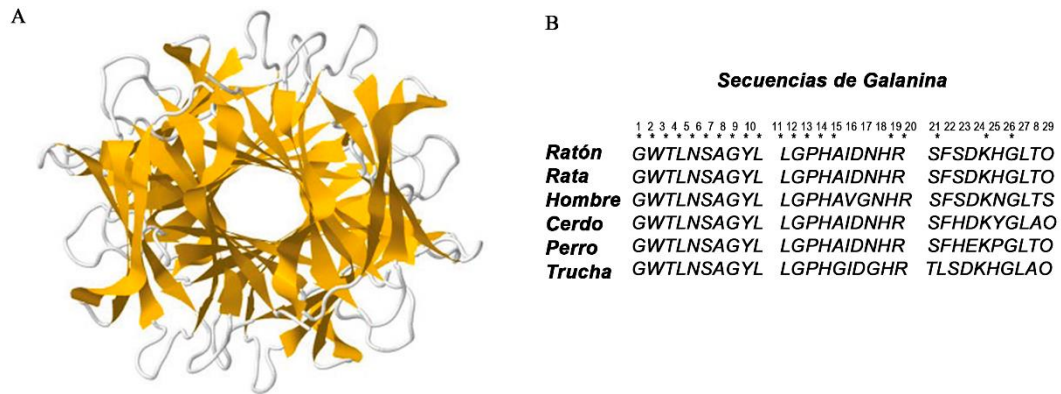


Figura 3: Estructura tridimensional y secuencia del gen de galanina.

A) Estructura tridimensional de la molécula de galanina: Es el principal neuropéptido del sistema galaninérgico. Fue aislada desde el intestino porcino y posteriormente se obtuvo desde diferentes especies animales (J. Šípková, 2017). B) Secuencia de galanina: La secuencia del gen de galanina es muy conservada entre especies, principalmente los primeros 15 aminoácidos del extremo N-terminal, adjudicando a esta zona un importante rol en el reconocimiento de sus receptores. En humanos su secuencia es de 30 aminoácidos y no presenta amidación (modificación postraducciona, indicada por una O en las secuencias) en el extremo C-terminal. (Modificada de Lundkvist, 1995).

zona un importante rol en el reconocimiento de sus receptores (Lundkvist et al., 1995).

A nivel cerebral la galanina ha sido localizada en la amígdala e hipotálamo, ambos centros guardan estrecha relación con la regulación emocional y la ingesta alimentaria (Lang et al., 2007). A nivel periférico la galanina se ha detectado asociada a vasos sanguíneos, en el tracto gastrointestinal y el plexo mientérico, que inervará los islotes pancreáticos y también en glándulas sudoríparas ecrinas (Marcos & Coveñas, 2021).

En concordancia con su ubicación, las funciones atribuidas a la galanina se relacionan con mecanismos cardiovasculares, respiratorios, gastrointestinales y neuroendocrinos. En el sistema nervioso central, la galanina además de ser asociada al desarrollo de la sintomatología depresiva, está implicada en procesos como la memoria, aprendizaje, homeostasis osmótica/metabólica, reproducción, crecimiento neuronal (rol trófico en el crecimiento y regeneración neuronal), excitación, sueño, reflejos y en comportamientos de afecto. También se ha descrito un rol en trastornos y patologías como la enfermedad de Alzheimer, diabetes mellitus, ansiedad, enfermedad inflamatoria intestinal, dolor, cáncer, consumo excesivo de alcohol y esclerosis múltiple (Berger et al., 2004; Gundlach & Ryan, 2013; Lawrence & Fraley, 2011; Marcos & Coveñas, 2021).

2.2.4. Péptido asociado al mensaje de galanina (GMAP)

El péptido asociado al mensaje de galanina es un péptido de 59-60 aminoácidos que como ya se mencionó proviene de la proteólisis del péptido pre-progalanina (Figura 2A) (Fuxe et al., 2012). A nivel genético presenta una mayor divergencia comparado con galanina. Su distribución, en base a estudios inmunohistoquímicos, presenta un perfil de localización similar al de galanina (Gundlach & Ryan, 2013; Webling et al., 2012). A este péptido se le ha implicado un rol en el sistema inmunológico inespecífico, ya que es capaz de suprimir el crecimiento de 6 de un total 7 cepas de *Candida albicans* (Webling et al., 2012) y además se le ha relacionado con la modificación de la nocicepción de la médula espinal, disminuyéndola luego de una injuria intratecal (Lang et al., 2007).

2.2.5. Péptido similar a galanina (GALP)

El péptido similar a galanina fue descubierto en 1999 en el hipotálamo porcino y está formado por 60 aminoácidos que poseen una alta identidad de secuencia con galanina en sus aminoácidos 1-13, expresando la secuencia mínima requerida para unirse a los receptores de galanina (GALR) (Lawrence & Fraley, 2011).

La expresión de GALP a nivel central es más restringida que la de galanina. Se ha comprobado un patrón de distribución de ARN mensajero y proteico en neuronas periventriculares del núcleo arqueado (ARC), eminencia media, tallo infundibular y en los pituicitos de la glándula pituitaria posterior (neurohipófisis) (Webling et al., 2012). Es interesante la correlación de la expresión de GALP con galanina en regiones cerebrales como el ARC, debido a que sus proyecciones hacía otras regiones cerebrales están implicadas en la regulación de la reproducción y la homeostasis energética (Lawrence & Fraley, 2011) desarrollando un rol importante en la regulación de la ingesta de alimentos, el equilibrio energético y el eje reproductivo (Wodowska & Ciosek, 2015). Un estudio realizado en ratones mediante inyecciones cerebroventriculares (i.c.v) de GALP, demostró que al igual que galanina, GALP induce un aumento el consumo de alimentos. Sin embargo, en análisis del comportamiento alimentario de ratones GALR1-KO, GALR2-KO y ratones silvestres no presentaron diferencias significativas en cuanto a la ingesta, por lo que se concluyó que ninguno de los dos receptores, GALR1 ni GALR2, son específico para el funcionamiento de GALP, lo que sugirió fuertemente la idea de la existencia de otro receptor nativo para GALP (Krasnow et al., 2004; Webling et al., 2012).

2.2.6. Alarina

El neuropéptido alarina cuenta con 25 aminoácidos a nivel estructural. Originado desde una variante de *splicing* del gen de GALP, su ARNm no presenta la secuencia que corresponde al exón 3 de la secuencia genética original de GALP, por ello se postula que alarina corresponde a una transcripción alternativa de GALP (Figura 2B), (P. Fang et al., 2012; Marcos & Coveñas, 2021). Fue descubierta en tumores neuroblásticos de humanos, pero se ha observado su expresión a nivel de ARNm en SNC, determinando su presencia en áreas del hipotálamo, preóptica medial y ventromedial, además del ARC y el complejo trigémino, así también en la amígdala y *locus coeruleus* entre otras áreas. A nivel periférico se ha detectado en tejido dérmico en humanos (P. Fang et al., 2012; Marcos & Coveñas, 2021).

Funcionalmente, la alarina es caracterizada por una marcada actividad vasoconstrictora y antiedema, principalmente a nivel cutáneo, y además se ha asociado a la ingesta alimentaria, control del peso corporal y síndrome metabólico (P. Fang et al., 2012; Lang et al., 2007; Marcos & Coveñas, 2021; Millón et al., 2017).

2.2.7. Fragmentos derivados de galanina

No solo galanina, sino que también fragmentos de galanina son activos a nivel central (Díaz-Cabiale et al., 2005). Se ha determinado que los fragmentos

N-terminales que van desde GAL (1-12) hasta GAL (1-16) pueden ejercer actividad en los receptores de galanina 1, 2 y 3. (Díaz-Cabiale et al., 2005; Millón et al., 2015)

Entre los fragmentos de galanina, el fragmento N-terminal GAL (1-15) se ha sido descrito por su capacidad de inducir un fuerte comportamiento asociado con depresión y ansiedad. Los ensayos de comportamiento en ratas (pruebas de natación forzada, pruebas de suspensión de la cola y en test de campo abierto) analizan trastornos del estado de ánimo, por ejemplo, en pruebas de natación forzada, en donde un mayor tiempo de natación implica una menor sintomatología depresiva. En pruebas con inyecciones i.c.v. con el fragmento GAL (1-15) determinaron que los efectos pro depresivos inducidos por el fragmento GAL (1-15) eran significativamente más fuertes que los producidos por el neuropéptido galanina. Además, galanina y el fragmento GAL (1-15) tienen funciones específicas en la regulación cardiovascular e interactúan de manera diferente con otros neuropéptidos (Millón et al., 2015).

Pese a que la galanina presenta una mayor afinidad por los receptores de galanina en comparación con el fragmento GAL (1-15), los patrones de unión específicos para el fragmento GAL (1-15) en el cerebro de rata, indican que su rol en la comunicación galaninérgica es esencial, especialmente en áreas como el hipocampo dorsal, neocortex y en el cuerpo estriado. Aún más, los receptores

de galanina 1 y 2 se han indicado como receptores del fragmento GAL (1-15), comprobado en estudios de *knock-down* por medio de inyecciones i.c.v. de siARN con antagonistas específicos de ambos receptores (Flores-Burgess et al., 2019; Millón et al., 2015).

Es interesante mencionar que en relación a la distribución cerebral del sistema galaninérgico, se ha propuesto su implicancia en la regulación de procesos del desarrollo neuronal, incluida la proliferación celular, supervivencia, crecimiento de neuritas y maduración sináptica (Lang et al., 2007). En depresión, se ha descrito mediante estudios volumétricos, reducciones en el volumen del hipocampo en pacientes que sufren de depresión mayor, acompañadas de alteraciones en diversas medidas neuropsicológicas y cognitivas. En modelos preclínicos, la exposición de roedores a estrés provocó reducciones leves del volumen hipocampal, reducciones de la complejidad dendrítica de las neuronas en la subregión CA3 y alteraciones en la neurogénesis de la circunvolución dentada (Van Bokhoven et al., 2011).

A pesar de la amplia distribución de los neuropéptidos del sistema galaninérgico y su relevancia funcional, hasta la fecha sólo se han descrito receptores nativos para galanina, no así para GMAP, GALP o alarina (Marcos & Coveñas, 2021). La actividad y distribución de estos receptores serán descritas a continuación.

2.2.8. Receptores del sistema galaninérgico

El sistema galaninérgico cuenta con tres receptores nativos: los receptores de galanina 1, 2 y 3 (GalR1, GalR2 y GalR3) (Berger et al., 2004). Cada receptor fue nombrado conforme a su descubrimiento: GalR1 es el primer receptor de galanina en ser clonado desde células de melanoma de Bowes humanas en 1994, posteriormente GalR2 y GalR3 se clonaron en 1997 desde el hipotálamo de rata (Lang et al., 2007). Todos ellos presentan una topología de 7 dominios transmembrana y pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). Cada receptor presenta diferencias sustanciales en su acoplamiento funcional, distribución y posterior señalización intracelular, lo que contribuye a la diversidad de efectos biológicos del sistema galaninérgico en condiciones fisiológicas y patológicas (Gopalakrishnan et al., 2020; Lang et al., 2007; Oliveira Volpe et al., 2020). La distribución de los receptores es amplia a nivel del sistema nervioso central, y a nivel periférico los receptores de galanina son expresados en órganos que tal como el corazón, tracto gastrointestinal, tejido conectivo y piel (Lang et al., 2007).

El receptor de galanina 1 está compuesto por 349 aminoácidos (Millón et al., 2017) y presenta una amplia distribución a en el SNC en estructuras olfatorias y regiones de la amígdala, tálamo, hipotálamo, puente de Varolio y

medula espinal, a nivel periférico se ha localizado en células del tracto gastrointestinal humano (Lang et al., 2007). GALR2 presenta 387 aminoácidos en su estructura (Millón et al., 2017), y también es ampliamente distribuido en el SNC, con altos niveles de expresión en regiones del hipocampo (particularmente en la circunvolución dentada y el campo CA3), el hipotálamo (en los núcleos supraóptico, ARC y mamilar) y en el complejo vagal dorsal (Lang et al., 2007). El receptor de galanina 3 está conformado por 368 aminoácidos (Millón et al., 2017), y su distribución es más abundante en tejidos periféricos que a nivel central, donde se está presente principalmente en el hipotálamo y en áreas del cerebro medio y posterior (Lang et al., 2007).

Los mecanismos de señalización que gatilla galanina varían intrínsecamente dependiendo del subtipo de receptor, las condiciones celulares, la expresión de ligandos y mensajeros secundarios aguas abajo (Oliveira Volpe et al., 2020). Debido a esto algunas funciones asociadas al neuropéptido galanina son contradictorias: los receptores GALR1 y GALR3 generan la activación de cascadas de señalización de proteínas G de tipo inhibitoras G_i/G_o , mientras que el receptor GALR2 se acopla principalmente a G_q/G_{11} y media señales de tipo excitatoria (Millón et al., 2017). También se ha observado que las cascadas de señalización gatilladas por GALR1 y GALR2 muestran algunos resultados biológicos similares, mediando la inducción de la apoptosis y la adipogénesis (Gopalakrishnan et al., 2020),

Es particularmente importante para el objetivo de esta tesis destacar la relación entre los receptores GALR1 y GALR2 con neuropéptidos clásicamente relacionados con depresión, tales como la serotonina y noradrenalina. Se ha reportado que los receptores de galanina 1 y 2 pueden ejercer funciones reguladoras por asociaciones entre los receptores, de tipo homoméricas y también heterómeras. Las interacciones receptor-receptor pueden influir en la actividad de cada protómero (proteínas que conforman los heterómeros/homómeros) modificando la afinidad por sus sustratos, el acoplamiento a proteína accesorias, la señalización y tráfico de otros protómeros en el complejo receptor-receptor (Fuxe et al., 2012; Gopalakrishnan et al., 2020), estos serán descritos posteriormente.

Se ha descrito parte del sistema galaninérgico, en cuanto a sus principales componentes, distribución y funciones. Se analizarán las principales teorías sobre su relación con el desarrollo de la sintomatología depresiva.

2.3. Influencia de galanina en depresión

La influencia de galanina como factor relevante en el desarrollo del trastorno depresivo mayor se ha demostrado mediante análisis de asociación del genoma completo (GWAS, en inglés *genome-wide association study*) en

humanos, los que consisten en determinar la aparición de polimorfismos de nucleótido único (SNPs, en inglés *single nucleotide polymorphisms*) en genes y determinar su asociación al desarrollo del trastorno depresivo mayor, lo que se traduce en el riesgo de padecer esta condición. Este estudio reveló la influencia de la galanina dentro de los 10 principales genes asociados al desarrollo de trastornos depresivos mayores, junto a otros genes como el receptor de dopamina o algunos transportadores de serotonina (Howard et al., 2019).

Un análisis bayesiano multinivel basado en redes bayesianas (BN-BMLA) permitió determinar detalladamente la relevancia de los factores asociados a padecer depresión respecto a múltiples variables dependientes en humanos. El análisis estudió la relación de los SNPs asociados al trastorno depresivo mayor con factores ambientales, ya que los factores genéticos y ambientales no pueden ser identificados de forma aislada, para así obtener mayor sensibilidad en los análisis. La combinación de estos factores, logró relacionar cual variación en los genes de la galanina (SNP) interactúa fuertemente con el estrés ambiental y determinar la vulnerabilidad a depresión. Estos análisis confirmaron el rol de galanina en el desarrollo de trastornos depresivos mayores, e incluso indicó una mayor importancia del gen de galanina en el desarrollo de depresión en contraste del gen de uno de los receptores de serotonina (5-HTTLPR) anteriormente relacionado con depresión (Howard et al., 2019; Juhasz et al., 2014).

En contraste, análisis sobre la influencia de factores genéticos en depresión, determinaron que la heredabilidad asociada a los genes relacionados con depresión era cercana al 40% (exactamente cifrada en un 30-37%) (Howard et al., 2019). Esta cifra que es menor a la heredabilidad de otras enfermedades mentales como el Alzheimer, el desorden bipolar o el déficit atencional, las que poseen una herencia del 75-80% (Penner-Goeke & Binder, 2019). Estos hallazgos sugieren que los factores de riesgo ambientales presentan una importante modulación en el desarrollo de estados depresivos, así como también representan nuevos blancos terapéuticos para la generación de terapias en depresión.

Todos estos resultados concluyen que la galanina puede ser un predictor de riesgo de padecer depresión o bien, asociarlo al desarrollo del cuadro clínico. Un estudio respecto al nivel de galanina en sangre, determinaron que una galaninemia elevada en mujeres se correlaciona positiva y significativamente a la gravedad del trastorno depresivo diagnosticado en ellas, y que además las mujeres con estados depresivos mayores presentaban niveles plasmáticos más elevados de galanina en contraste se las mujeres con estados de remisión del trastorno (Wang et al., 2014). Sin embargo, esta correlación no fue determinada en hombres, lo que fue atribuido a diferencias hormonales en relación con los niveles de estrógenos, los que podrían modular la expresión de galanina. Esta observación resulta interesante aún más considerando que los niveles de

estrógenos y la susceptibilidad a trastornos depresivos mayores han sido relacionados anteriormente. Sin embargo, un tamaño de la muestra reducido hace necesario repetir y ahondar más en estas conclusiones (Wang et al., 2014).

Por otro lado, un análisis de administración de galanina en pacientes vía endovenosa de forma repetida, presentó modificaciones en electroencefalogramas (EEG) de sueño de pacientes con depresión diagnosticados clínicamente. En el artículo se indica que la administración de galanina fue usada como coadyuvante del tratamiento con trimipramina, un tipo de inhibidor de la recaptación de monoaminas. Los resultados de la intervención terapéutica demostraron un efecto antidepresivo para galanina, al presentar un aumento de la latencia del sueño REM, una mejor calidad de sueño y en mediciones con la escala de calificación de depresión de Hamilton (HAMD) (Murck et al., 2004; Purves et al., 2001). Si bien los resultados son alentadores en la aplicación de galanina mediante este formato, es necesario señalar que el neuropéptido galanina no puede atravesar la barrera hematoencefálica por lo que el mecanismo mediante el cual logra actuar a nivel central es aún desconocido (Murck et al., 2004)

Los estudios presentados aquí denotan la influencia de galanina en depresión. Se analizaron cómo los factores genéticos contribuyen concertadamente con factores ambientales en desarrollo de síntomas

depresivos, confirmando la intrincada regulación y funcionalidad de este neuropéptido. La determinación de los niveles plasmáticos de galanina y su correlación en la gravedad de los estados depresivos en mujeres, no así en hombres, da indicios de la regulación de galanina en relación a otros sistemas hormonales también asociados con depresión, y que además se modifican conforme a la progresión de la patología. Por último, la administración intravenosa de galanina en pacientes diagnosticados con depresión que consiguieron una disminución de los síntomas, presenta un desafío en el entendimiento del mecanismo acción de galanina, pero además es un resultado contradictorio respecto al estudio anterior. Por ello pese a que la galanina se ha asociado al desarrollo de depresión, sus resultados contradictorios indican la necesidad de seguir buscando los mecanismos de regulación ante un contradictorio balance y gran influencia del neuropéptido.

2.4. Receptores de galanina y su rol en depresión

En base a la diversidad funcional expuesta por galanina, es que se le atribuyen funciones contradictorias en depresión. Los receptores del sistema galaninérgico también presentan funciones antagónicas en depresión; el receptor de galanina 2 se ha asociado un rol neuroprotector con efectos antidepresivos en las neuronas del hipocampo, en cambio los receptores GALR1 y GALR3 son asociados a efectos de tipo pro-depresivos desarrollados por galanina en base a

observaciones en ratas (Gopalakrishnan et al., 2020; Juhasz et al., 2014; Millón et al., 2017). Además, estudios en líneas de ratones *knock-out* para GALR1, GALR2 y GALR3 determinaron comportamientos similares a ansiedad, y particularmente en modelos K.O. para GALR3, exhibieron alteraciones en el comportamiento social (Borrito-Escuela et al., 2021; Brunner et al., 2014; Millón et al., 2015). Los resultados expuestos proponen que galanina es un neuropéptido de efecto principalmente pro-depresivo, aún frente a los efectos antidepresivos mediados por GALR2 (Millón et al., 2017).

2.5. Galanina y su relación con otros mecanismos pro-depresivos

Debido a que el principal mecanismo de acción de los antidepresivos tradicionales consiste en el incremento de neurotransmisores monoaminérgicos a nivel cerebral, se realizará una revisión de la acción entre galanina y neurotransmisores monoaminérgicos relacionados con depresión.

2.5.1. Vía de las monoaminas y antidepresivos actuales

El desarrollo de estados depresivos en base a la teoría de las monoaminas propone que ciertas disfunciones en neurotransmisores monoamínicos a nivel central, tal como noradrenalina y serotonina, conducen al desarrollo de síntomas depresivos (Kuteeva et al., 2008). Debido a esto, una gran variedad de fármacos

antidepresivos cuentan con mecanismos de acción que buscan la mejora de la neurotransmisión en las vías monoaminérgicas (Juhasz et al., 2014). Estos fármacos por ejemplo inhiben o aumentan los tiempos de acción de ciertos autorreceptores monoaminérgicos o bien promueven la síntesis en las neuronas monoamínicas (Pan et al., 2021). Sin embargo, las limitaciones de estos fármacos en cuanto a su eficiencia (efecto retardado de 7 a 10 días desde que comienza su uso) y la diversidad de síntomas adversos, convocan una urgente necesidad de contar con nuevos tratamientos que puedan abordar estas problemáticas (Pan et al., 2021).

La distribución de galanina a nivel del SNC se ha determinado en co-distribución con neuropéptidos como serotonina, noradrenalina y dopamina, vías presentadas en la Figura 4, lo que proporciona un marco anatómico-estructural que explicaría su influencia en el desarrollo de depresión (Fuxe et al., 2012; Pan et al., 2021). Además, tanto galanina como sus receptores se co-expresan en casi el 40% de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo dorsal del Rafe (RD) y en cerca del 80% de las neuronas noradrenérgicas en el *Locus coeruleus* (LC) (Millón et al., 2017). En la Figura 5 se representaron las áreas donde tanto GAL como serotonina, noradrenalina y dopamina co-localizan en el cerebro de rata, del cual se diferencia el SNC humano por presentar una mayor inervación galaninérgica (Bartfai et al., 1992).

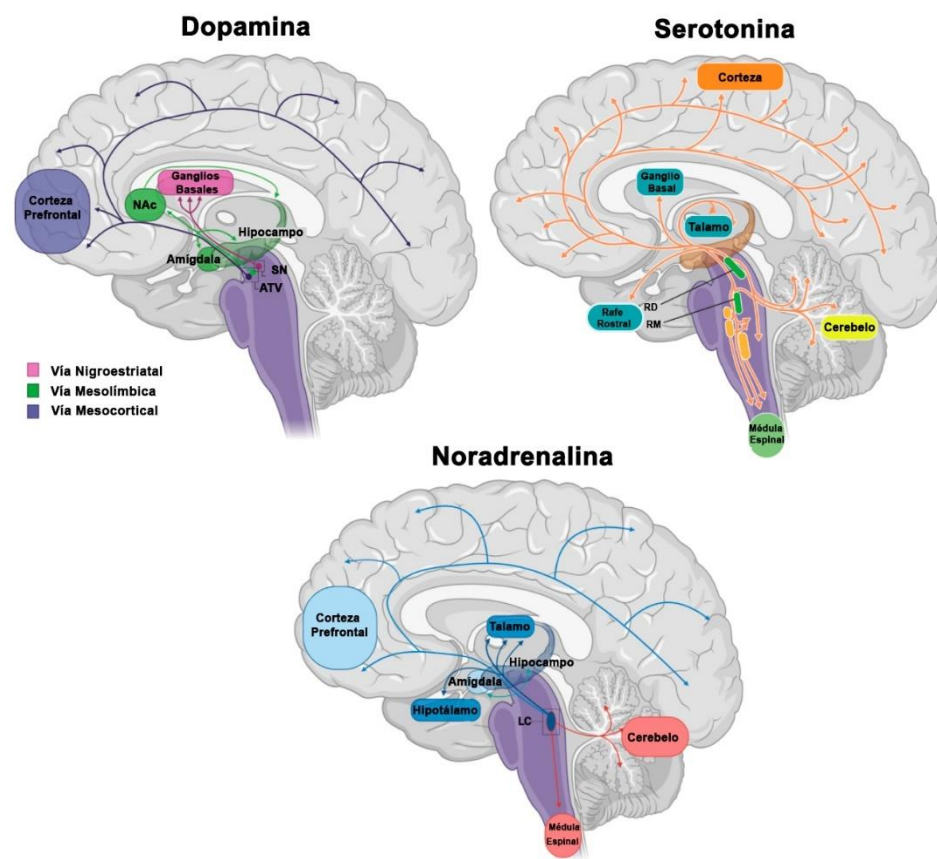


Figura 4: Vía monoaminérgicas de dopamina, serotonina y noradrenalina.

La teoría de las monoaminas indica que existe una disminución de la concentración y señalización de los neurotransmisores monoaminérgicos. En la imagen se grafican las vías de señalización de cada neurotransmisor y las principales áreas que involucran. (NAc: Núcleo *Accumbens*, SN: Sustancia Negra, ATV: Área Tegmental Ventral, RD: Rafe Dorsal, LC: *locus coeruleus*) (Modificado de Carandini, NeurolImage Clinical, 2021)

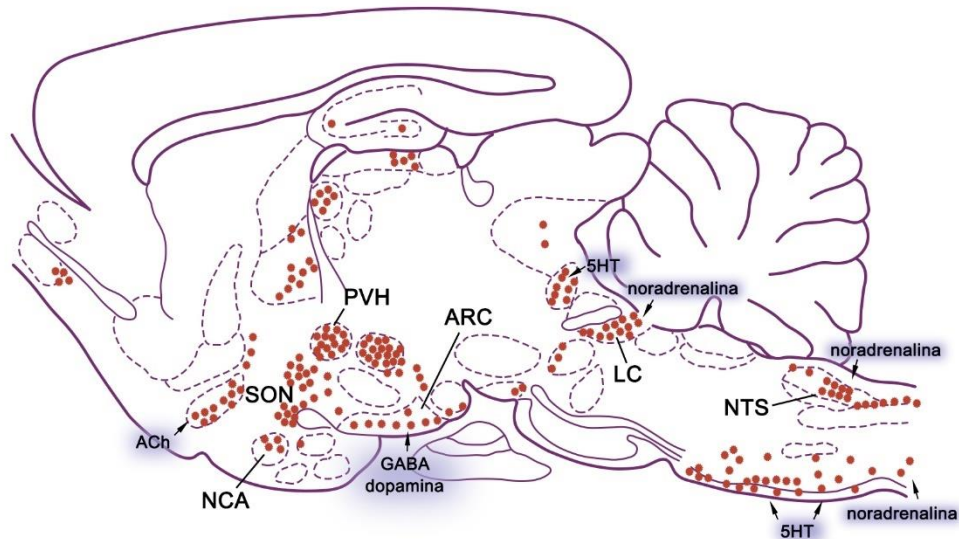


Figura 05: Co-localización de galanina con neurotransmisores monoaminérgicos en cerebro de rata.

Distribución del mayor grupo células positivas a galanina (puntos rojos) en un corte sagital de un cerebro de rata. Los puntos indican la coexistencia del neuropéptido galanina con otros neurotransmisores involucrados en el desarrollo de la sintomatología depresiva en diferentes áreas cerebrales. SON, núcleo supraóptico; PVH, núcleo paraventricular hipotalámico; NCA, núcleo central de la amígdala; ARC, núcleo arqueado; LC, locus coeruleus; NTS, núcleo del tracto solitario; 5HT, serotonina; ACh, acetilcolina. (Modificada de Bartfai, Trends pharmacological sciences, 1992).

2.5.2. Transmisión extrasináptica

La comunicación de las neuronas monoamínicas (neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas) del SNC cuenta con extensas proyecciones monosinápticas que forman redes terminales globales en todo el cerebro y médula espinal (Fuxe & Borroto-Escuela, 2016). La interacción neurona-neurona y neurona-glía en las redes monoamínicas ocurre de acuerdo a dos formas de comunicación descritas: transmisión sináptica o transmisión extrasináptica.

La transmisión sináptica se define como un tipo de comunicación intercelular que se produce mediante estructuras conectadas y bien definidas, por lo que cuenta con canales de comunicación físicamente identificables. Este tipo de transmisión también contempla otros tipos de estructuras comunicantes como las uniones comunicante o "*gap junctions*" por ejemplo (Agnati et al., 1995).

La transmisión extrasináptica es caracterizada por la difusión de la señal en el líquido extracelular del cerebro y el líquido cefalorraquídeo. La comunicación simultánea por múltiples vías extracelulares ocurre a través de la señalización de neurotransmisores, factores tróficos, iones y gases que son movilizados desde las células originarias a las células diana por gradientes de

energía que conducen a la difusión y flujo de ellos (Figura 6) (Agnati et al., 1995; Fuxe & Borroto-Escuela, 2016).

Se ha demostrado que las neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas se comunican por medio de la transmisión extrasináptica de corta distancia (rango de micrómetros) en el SNC. La integración de la transmisión extrasináptica es realizada por complejos de heteroreceptores denominados heterómeros (los receptores de monoaminas son ubicados principalmente de forma extrasináptica), y los tipos de receptores que los conforman, denominados protómeros, son receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y canales iónicos. Las interacciones receptor-receptor utilizan mecanismos alostéricos que modifican la transducción de señales río arriba o río abajo en las neuronas, provocando diferentes respuestas en la red glial-neuronal (Figura 7) (Fuxe & Borroto-Escuela, 2016) .

Los complejos de heterómeros de GPCR con interacciones alostéricas receptor-receptor son considerados centros integradores a nivel molecular y por medio de cambios dinámicos en la interfaz de los protómeros modifican las acciones individuales y colectivas del heteroreceptor. Los patrones de cambio son únicos para cada heterómero y pueden favorecer interacciones agonistas, antagonistas o cambios en el acoplamiento de los ligandos, entre otras funciones (Figura 8) (Borroto-Escuela & Fuxe, 2019).

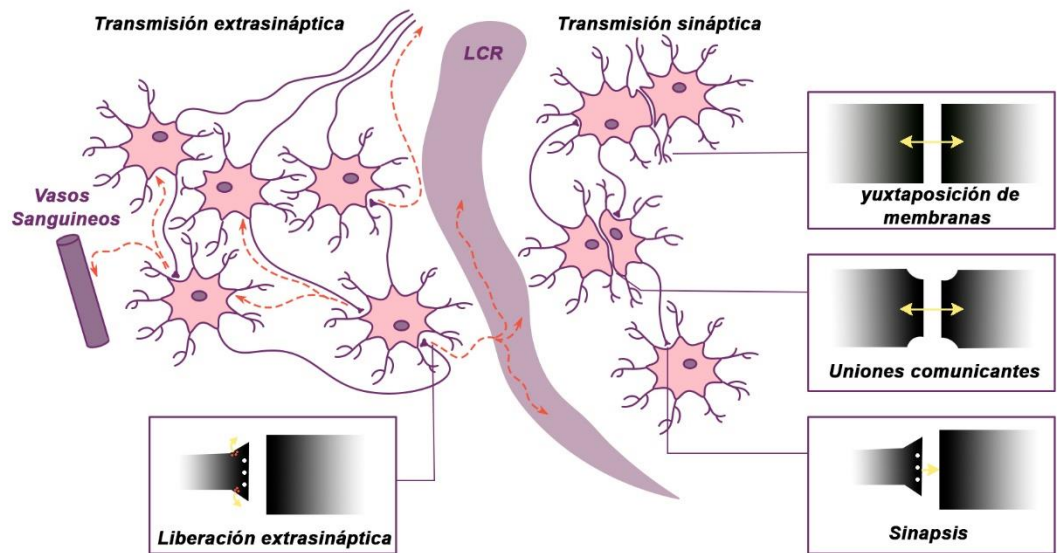


Figura 06: Tipos de comunicación intercelular a nivel central.

La transmisión extrasináptica involucran procesos de difusión y gradientes de energía, las líneas discontinuas representan las formas en las que pueden ocurrir, por difusión simple (tanto paracrina como autocrina), mediada por el líquido cefalorraquídeo como vector, también asociada a los haces nerviosos y asociada al espacio perivascular por medio de los vasos sanguíneos (las últimas dos vías son consideradas las preferenciales). La transmisión sináptica involucra vías de comunicación físicamente identificables y contempla la comunicación por yuxtaposición de membranas, por uniones comunicantes y la sinapsis glia-neuronal. (Modificada de Agnati, Neuroscience, 1995).

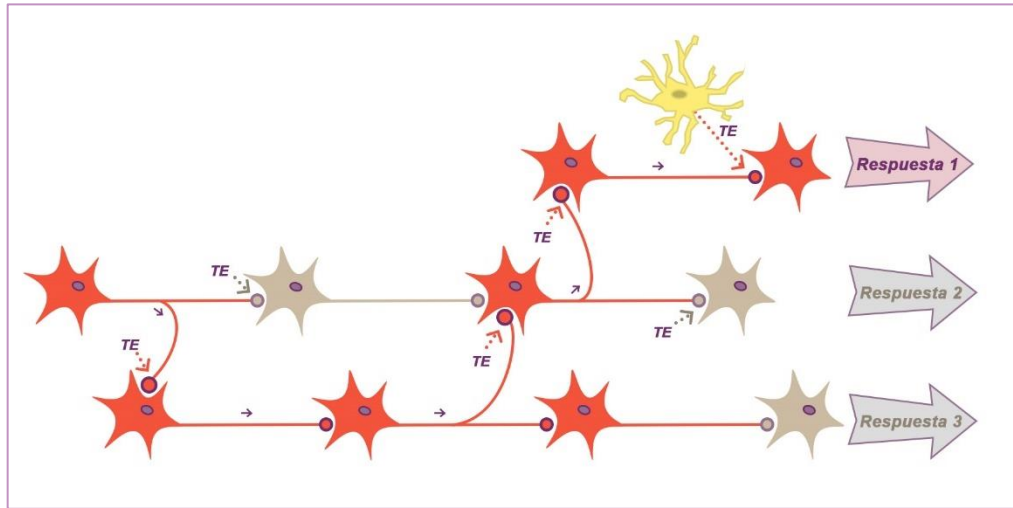


Figura 07: Integración de transmisión extrasináptica y sináptica.

La retroalimentación en la transmisión extrasináptica y sináptica, pueden conducir a que la misma red neuronal produzca diferentes respuestas. En el esquema la regulación positiva (en rojo) y la regulación negativa (en gris) indican la fuerza sináptica (cambio del potencial de membrana) de las sinapsis discretas en una red glial-neuronal. Las diferentes interacciones integradoras de la transmisión extrasináptica y sináptica pueden conducir a tres respuestas diferentes (respuesta 1, 2 y 3 en las flechas). Además, la transmisión puede ser mediada a nivel neuronal (célula roja o gris) o glial (célula amarilla). Las flechas rojas intermitentes hacen referencia a la transmisión extrasináptica desde aferentes neurales a la unidad trófica constituida por neuronas. Círculo rojo relleno: sinapsis regulada al alza. Círculo gris relleno: sinapsis regulada negativamente. (Modificado de Fuxe, Neural regeneration research, 2016).

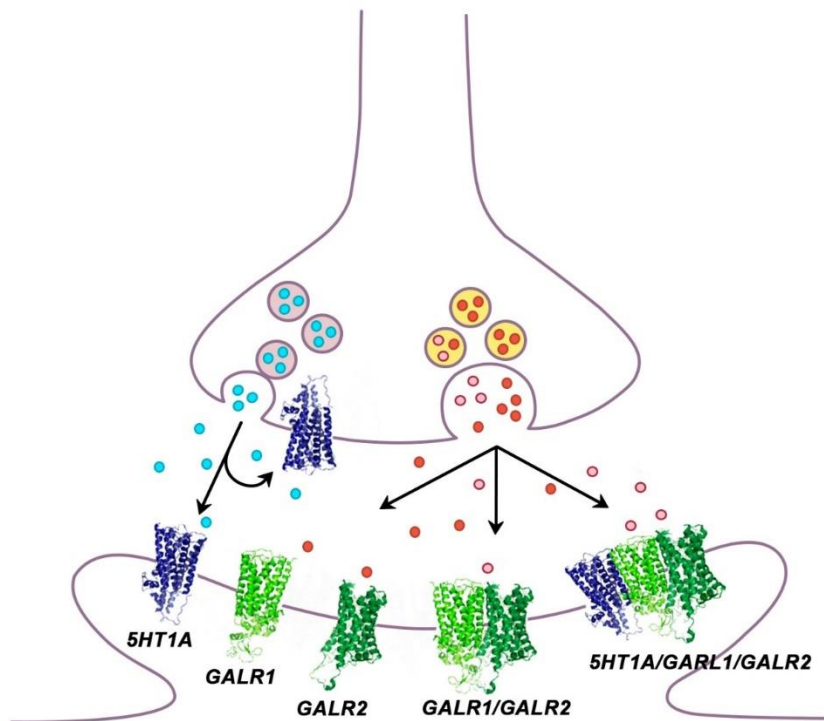


Figura 08: Heterómero 5HT_{1A}/GALR1/GALR2 y su rol en depresión.

El principal mecanismo para el equilibrio y la integración de la transmisión extrasináptica y sináptica, son las interacciones receptor-receptor en los complejos de heteroreceptores ubicados a nivel “pre/postsináptico” y las señales que desencadenan. En la ilustración se alude al rol que se desarrolla la reorganización de los complejos de heteromeros de los receptores de serotonina 5HT_{1A} (azul) y de galanina 1 (GALR1, verde claro) y 2 (GALR2, verde oscuro). El receptor 5HT_{1A} desarrolla un papel a nivel presináptico como un autoreceptor regulando los niveles de serotonina (círculos celestes) a nivel del espacio sináptico, y a nivel postsináptico desencadena otras señales

que modulan por ejemplo el estado emocional o alimentario. Los GALR1 y GALR2 cumplen funciones antagónicas en su forma independiente: GALR1 es pro-depresivo y GALR2 presenta propiedades antidepressivas, pero cuando ambos receptores forman un heterómero su rol es principalmente pro-depresivo (mediado principalmente por GALR1) y además la afinidad del complejo por galanina (círculos rojos) es disminuida en función de una mejorada afinidad con el fragmento de galanina (1-15) (círculos rosados en las vesículas), siendo considerado al heterómero como receptor nativo del fragmento. La formación del heterómero 5HT1A/GALR1/GALR2 es finalmente la reorganización de los receptores de serotonina y galanina y conforman una de los heteroreceptores más relacionados con el desarrollo de la sintomatología depresiva al modular las funciones de sus protómeros, disminuyendo la afinidad del receptor 5HT1A por serotonina y modulando por medio de los receptores de galanina un efecto pro-depresivo. (Modificado de Fuxe 2016).

El sistema galaninérgico también utiliza la señalización extrasináptica, debido a que los receptores de galanina actúan acoplados a proteínas G, y pueden conformar dímeros de isorreceptores entre GALR1 y GALR2, expresados en ciertas áreas del cerebro. En el heterómero GALR1/GALR2 es el protómero GALR1 el principal mediador de las acciones ejercidas por el heteroreceptor (Figura 8), y además también pueden actuar acoplados a otros protómeros diferentes (Flores-Burgess et al., 2019; Fuxe et al., 2012).

La transmisión extrasináptica es un mecanismo de comunicación neuronal mediado por heterómeros lo que implica modificaciones a nivel estructural y funcional de los protómeros que lo conforman. Los heterómeros de los receptores galanina pueden ser conformados además por receptores de dopamina o serotonina, entre otros, y serán descritos a continuación observando su influencia en el desarrollo de la sintomatología depresiva.

2.5.3 Serotonina su acción con galanina en depresión

La serotonina cumple múltiples roles a nivel periférico y central. El 90 - 95% de la serotonina es localizada a nivel corporal y cumple funciones como hormona y/o factor paracrino (o autocrino). Periféricamente es sintetizada en las neuronas del intestino y en células enterocromafines, ampliamente distribuidas en el sistema gastrointestinal (Sahu et al., 2018). A nivel central la serotonina actúa como un importante neurotransmisor asociado a diferentes desordenes neuropsiquiátricos, y se sintetiza principalmente en el núcleo dorsal del Rafe (RD), que es reconocido por ser un núcleo serotoninérgico con gran inervación hacia el cerebro (Millón et al., 2017).

En base a la teoría de las monoaminas, en estados depresivos el neuropéptido serotonina (5-HT) presenta niveles disminuidos a nivel del SNC. Debido a esto, algunos antidepresivos actúan aumentando la disponibilidad del

neurotransmisor en el espacio sináptico para favorecer la señalización río arriba (Pan et al., 2021). Paradójicamente, de acuerdo con la evidencia actual, la disminución de la liberación neuropéptido serotonina provocaría un aumento en la tasa de disparo de las neuronas serotoninérgicas del RD y, también un aumento en los ciclos metabólicos neuronales en modelos animales. Esto fue propuesto debido la presencia de neuronas sensibles a serotonina en la zona del RD en estados depresivos. Además, en análisis de cerebros de personas deprimidas que habían cometido suicidio, se detectó un aumento en los niveles de ARNm de galanina y de los receptores 1 y 3 en la zona del RD, y también de galanina y el receptor de galanina 3 en el área del LC (Millón et al., 2017; Salomon & Cowan, 2013).

La serotonina cuenta con 7 familias de receptores identificados (5-HT_{1A}, B, D, E, F; 5-HT_{2A}, B, C; 5-HT₃; 5-HT₄; 5-HT_{5A}, B; 5-HT₆ y 5-HT₇), que ejecutan sus acciones vía proteína G, a excepción de 5-HT₃ que presenta una función como canal iónico controlado por ligando (Sahu et al., 2018). Es el receptor de serotonina 5HT_{1A} el que presenta un destacado rol en el desarrollo de síntomas depresivos, debido a su función reguladora de la concentración de serotonina en neuronas presinápticas del SNC, cumpliendo un rol de autoreceptor de la recaptación de la serotonina, lo que disminuye la liberación desde las neuronas presinápticas y junto con ello la disponibilidad del neuropéptido en neuronas postsinápticas. Esto convierte al receptor 5HT_{1A} en un atractivo blanco para los

antidepresivos, que buscan inhibir su funcionamiento y así aumentar el tiempo de permanencia del neurotransmisor en el espacio sináptico (Fuxe et al., 2012; Gopalakrishnan et al., 2020).

Las discrepancias sobre el mecanismo de acción de serotonina en depresión han conducido a observar una probable relación con galanina. Diversos estudios han indicado que la formación del heterotrímero conformado por los receptores GALR1, GALR2 y el receptor 5HT_{1A}, conduce a la pérdida de la actividad antidepresiva del sistema galaninérgico. Específicamente se ha descrito que la unión de estos receptores provoca cambios alostéricos en los protómeros de galanina, al alterar los sitios de reconocimiento de los ligandos, lo que produce una disminución de la afinidad del ligando natural galanina y aumenta la preferencia del fragmento de GAL (1-15) en el heterómero. Esto convierte a los receptores GALR1 y GALR2 en receptores preferenciales del fragmento de galanina (1-15). Las modificaciones de las afinidades del receptor GALR1 aumentan la señalización mediada por Gi/G11 que conducen a un efecto principalmente inhibitorio, e induce en GALR2 (que ejerce su acción antidepresiva mediante la señalización por Gq/11) un cambio de señalización mediado por Gi/o, modificando su set de proteínas G. Este mecanismo además disminuye la densidad del receptor 5HT_{1A} en la membrana plasmática debido a la formación del heterómero, lo que afecta la señalización ascendente del receptor, pero potenciaría el efecto pro-depresivo, lo que explicaría el comportamiento

depresivo. Debido a esto se ha indicado que la formación de los heterocomplejos cumple un rol principalmente regulatorio a nivel central (Fuxe et al., 2012; Gopalakrishnan et al., 2020; Juhasz et al., 2014; Marcos & Coveñas, 2021; Millón et al., 2017).

Existe evidencia en modelos animales sobre la acción de algunos fármacos, como la fluoxetina (antidepresivo de tipo inhibidor de la recaptación de serotonina específico para el receptor 5HT_{1A}), y su efecto promotor en la señalización mediada por galanina, y también de otros medicamentos, que no modifican la actividad de los receptores de galanina. Debido a esto se sugirió que los efectos de galanina y sus receptores no son uniformes entre los antidepresivos, lo que puede estar relacionado con las propiedades farmacológicas de cada medicamento (Millón et al., 2017). Por lo tanto, si un fármaco puede modificar la acción de galanina, se estima que también pueda afectar en la disponibilidad y el funcionamiento de otros neuropéptidos relacionados al neuropéptido, como por ejemplo la serotonina (Borrito-Escuela & Fuxe, 2019).

2.5.4. Norepinefrina y su acción con galanina en depresión

La noradrenalina o norepinefrina (NA) es un neurotransmisor esencial para el desarrollo de diferentes procesos complejos, como el aprendizaje, la memoria,

sueño, ansiedad y también en el sistema de recompensa. En depresión los niveles de noradrenalina se describen como disminuidos, lo que afecta en el normal funcionamiento de estos procesos en diferentes grados (Pan et al., 2021).

La noradrenalina se sintetiza desde su precursor, el neuropéptido dopamina. Tanto noradrenalina, dopamina y epinefrina pertenecen a la familia de neurotransmisores de las catecolaminas, un grupo dentro de las monoaminas (Dremencov et al., 2009). Y uno de los principales centros noradrenérgicos corresponde al *locus coeruleus* (LC).

El LC es un importante núcleo neuronal que anatómicamente presenta inervaciones hacia gran parte del cerebro y la medula espinal. Desarrolla un importante rol en depresión y en otros estados psicopatológicos como el trastorno de estrés postraumático o el pánico, además cumple un rol fisiológico en la respuesta a estrés, la nocicepción, la abstinencia de opioides, la memoria y el control cardiovascular, entre otros (Dremencov et al., 2009; Vila-Porcile et al., 2009). Además, las neuronas del LC expresan altos niveles de galanina, los que son detectados en las proyecciones noradrenérgicas desde el LC hacia la corteza cerebral y el hipocampo, por lo que se considera que el LC es el núcleo del sistema nervioso central con mayor proyección neuronal (Demsie et al., 2020; Vila-Porcile et al., 2009).

La noradrenalina ejerce su acción mediante los receptores adrenérgicos α -2 en el LC, mientras que galanina actúa a través de receptores GALR1 y GLAR2 en esa área. Además, galanina presenta un efecto inhibitor sobre la expresión y liberación de noradrenalina a través del GALR1 en el LC y también es liberado desde el soma o las dendritas de las neuronas noradrenérgicas, tanto a nivel del LC como de sus proyecciones neuronales, donde actúa de forma extra sináptica (Vila-Porcile et al., 2009), estando íntimamente relacionada con el sistema noradrenérgico.

También ha sido descrito que bajo condiciones de estrés la noradrenalina es liberada en grandes concentraciones, sin embargo, galanina mediante su efecto inhibitor sobre noradrenalina en el LC, contribuiría en el refuerzo de un mecanismo auto inhibitor del neurotransmisor bajo condiciones de estrés. Por lo tanto, bajo condiciones de alto estrés, la galanina puede contribuir al desarrollo de comportamientos adaptativos modulando a noradrenalina (Gundlach & Ryan, 2013; Vila-Porcile et al., 2009). Pero también, a nivel del núcleo hipotalámico paraventricular, se ha indicado que galanina ejerce una acción promotora de la liberación de noradrenalina, lo que explica el efecto orexígeno asociado al neuropéptido galanina en esta zona (Gundlach & Ryan, 2013). Por lo tanto, el efecto de galanina sobre la noradrenalina depende del área donde interactúe.

2.5.5. Dopamina y su acción con galanina en depresión

La dopamina es un neurotransmisor del grupo de las catecolaminas, un subgrupo dentro de las monoaminas. Sus receptores son ampliamente distribuidos a nivel del SNC y periférico, y están acoplados a proteínas G (GPCR). Los receptores D1 y D2 son los más ampliamente distribuidos a nivel cerebral y raramente son co-expresados en la misma célula, siendo D1 la más habitual. La clasificación de los receptores de dopamina los subdivide en dos grupos en base a sus propiedades farmacológicas y estructurales: Los receptores de tipo 1 se conforman de los receptores D1 y D5, y se encuentran en las células postsinápticas mediadas por dopamina; Los receptores de tipo 2 que comprenden a D2, D3 y D4, y se ha descrito que podrían desempeñar un papel importante en la regulación dopaminérgica de la alimentación, en el caso de D2 y D3 distribuidos en las neuronas pre y postsináptica, y D4 es expresado ampliamente en células de la retina. Tanto D1 y D5 (receptores de tipo 1) son anatómicamente localizados en el cuerpo estriado, núcleo *accumbens*, sustancia negra (*pars reticulata*), bulbo olfatorio, amígdala y corteza frontal. Los receptores de tipo 2 son expresados en el cuerpo estriado, la parte lateral del globo pálido, núcleo *accumbens*, área tegmental ventral, hipotálamo, amígdala, áreas corticales, hipocampo y pituitaria (Klein et al., 2019).

La dopamina se sintetizada a nivel periférico en órganos como el corazón, riñón, retina, vaso, intestino y glándulas adrenales donde controla la liberación de

catecolaminas y el sistema de renina-angiotensina (Klein et al., 2019). A nivel del SNC la dopamina es reconocido como un componente clave del mecanismo de recompensa. La dopamina mesolímbica consta de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (ATV) que son proyectadas hacia el núcleo *accumbens* (NAc) y otras áreas cortico-límbicas (Laque et al., 2015). Las neuronas proyectadas hacia el NAc expresan los tres tipos de receptores galaninérgicos, y se ha observado que la administración i.c.v. de galanina en el núcleo paraventricular hipotalámico (PVH) puede estimular el consumo alimentario de modo motivacional, a expensas de incrementar el nivel de dopamina *accumbal* (Barson et al., 2013; Gundlach & Ryan, 2013; Marcos & Coveñas, 2021).

Al contrario de la acción que ejerce galanina, el fragmento GAL (1-15) puede disminuir la actividad dopaminérgica en zonas como núcleo *accumbens* y el área tegmental ventral. La administración i.c.v. en ratas del fragmento GAL (1-15) en el área tegmental ventral condujo a una fuerte reducción de la expresión de ARNm de los transportadores de dopamina DAT y Vmat2. El transportador de dopamina DAT ejecuta una función reguladora de los niveles de dopamina posterior a su liberación en terminales neuronales dopaminérgicos presinápticos, y el transportador Vmat2 desarrolla un rol de empaquetamiento de monoaminas en vesículas sinápticas para su posterior liberación. Por lo que la acción del fragmento GAL (1-15) tiene un efecto desfavorable de la expresión de los transportadores de dopamina, afectando tanto en la producción y liberación de

dopamina en las terminales neuronales dopaminérgicas del área tegmental ventral. Además, el fragmento GAL (1-15) también ha demostrado aumentar la expresión del receptor D3 (localizado en la región postsináptica y presináptica) en esta área. El receptor D3 actúa como un autoreceptor de dopamina, lo que disminuye la disponibilidad del neurotransmisor en el espacio sináptico desfavoreciendo la neurotransmisión dopaminérgica del área tegmental ventral (Millón et al., 2019).

La administración i.c.v. en ratas del fragmento de GAL (1-15) en el núcleo *accumbens*, condujo a una reducción de la expresión del ARNm de C-Fos , protooncogén que participa en el control de la transcripción, lo que indica una reducción en la actividad neuronal en el núcleo, sin embargo, un aumento concomitante en la expresión de los receptores D1, D2 y D3, concluyeron que ante la disminución de los niveles dopaminérgicos se produce un aumento de la expresión de los transportadores como un efecto compensatorio en el núcleo *accumbens* (Millón et al., 2019).

Por último, el fragmento GAL (1-15) tiene como receptor el complejo heterómero GALR1/GALR2. La formación de este heterómero ha sido comprobada en el área tegmental ventral de ratas debido a la co-localización de los dos receptores de galanina en el área. Además, en ensayos de i.c.v. con el fragmento GAL (1-15), se indujo un aumento de los dos transportadores de

galanina. También se ha constatado que la conformación del receptor heterómero del fragmento de galanina (1-15) en área tegmental ventral produce una disminución de la expresión de dopamina a nivel del NAc. Estos resultados indican que el área tegmental ventral es un blanco del fragmento GAL (1-15), que actúa mediante el heterómero de GALR1/GALR2, pero importantemente el heterómero a través su formación, induce una disminución de la expresión de dopamina en el área. Tanto los receptores de dopamina de tipo D2, conformados por D2, D3 y D4, como GALR1 y GALR2 utilizan proteínas Gi/o que inhiben la formación de AMPc, además de la activación de los canales de K⁺ y reducen la entrada de iones Ca²⁺ a través de canales dependientes de voltaje (Laque et al., 2015; Marcos & Coveñas, 2021; Millón et al., 2019).

En conjunto, estas modificaciones inducidas por GAL (1-15) sugieren que el principal efecto del fragmento de GAL (1-15) sobre la vía mesocorticolímbica es la reorganización funcional del sistema dopaminérgico, que probablemente conduce a la inhibición funcional de dopamina y explicaría los efectos del neurotransmisor dopamina en depresión (Millón et al., 2019).

2.5.6. Neuropeptido Y y su acción con galanina en depresión

El neuropeptido Y (NPY) es un neurotransmisor de 36 aminoácidos ampliamente distribuido en el SNC, especialmente en regiones límbicas (Borrito-

Escuela et al., 2021). En el hipocampo, una subregión llamada circunvolución dentada (CD) se ha indicado clave para el desarrollo de funciones como la memoria y la respuesta a estrés, y también en condiciones neuropsiquiátricas como la depresión. La circunvolución dentada está constituida por tres capas: molecular, granular y polimórfica, existiendo en la última capa un subtipo de interneuronas gabaérgicas que, además de co-expresar NPY, inervan la capa granular principalmente por transmisión extrasináptica. Por último, la capa de células polimórficas es retroalimentada con señales provenientes desde neuronas noradrenérgicas en el *locus coeruleus* y neuronas serotoninérgicas del rafe dorsal. Mediante ensayos de ligadura de proximidad (PLA) in situ se ha determinado que GALR2 y el receptor Y1 del neuropéptido NPY (NPYY1) co-localizan en las regiones granular y polimórfica de la circunvolución dentada (Borrito-Escuela & Fuxe, 2019; Narváez et al., 2016).

El NPY ha sido asociado a depresión luego de observar que, en pruebas de natación forzada en ratas, existía una correlación entre el aumento de la expresión de NPY y NPYY1, y la disminución de la inmovilidad en la prueba, lo que es asociado a una disminución de los síntomas depresivos. Por otro lado, en pruebas con agonistas de GALR2, que es el receptor de galanina mayormente distribuido en la CD, también resulta en una disminución de la inmovilidad en pruebas de natación forzada en ratas. Análisis sobre la asociación de los receptores de NPY y GAL han revelado que GALR2 puede promover la formación

de heterómeros GALR2/NPY1, los que proporcionan respuestas diferentes según su localización. En la amígdala, el complejo de heteroreceptores GALR2/NPY1 induce comportamientos de tipo ansiosos, y estudios de señalización intracelular han determinado que GALR2 modifica su proteína $G_{q/11}$ acoplándose a una proteína de tipo $G_{i/o}$, que refuerza el efecto inhibitorio que ejerce GALR2 en esta zona conduciendo a efectos inhibidores aditivos sobre la adenilato ciclasa. Por el contrario, en la CD los estudios con modelos animales, observaron que la interacción de los receptores potenciaba la acción antidepresiva que ejerce el receptor NPY1 en esta región. Además, la galanina es capaz de incrementar la expresión del ARNm del NPY1 en CD, mismo efecto que ejercen algunos tratamientos antidepresivos sobre este neuropéptido, por lo tanto la galanina contribuiría a mejorar la acción antidepresiva de NPY mediante la formación de heteroreceptor GALR2/NPY1 en la CD (Narváez et al., 2016).

Importantemente NPY tiene un papel fisiológico en la modulación de la proliferación de células neuronales en adultos, observada tanto *in vitro* como *in vivo* asociado con el receptor NPY1. Esto cobra relevancia debido a que diferentes especies, incluidos en humanos, se ha establecido que la proliferación neuronal es alterada en estados depresivos (Van Bokhoven et al., 2011). Específicamente en una estrecha banda entre las capas granular y polimórfica en el CD, se localiza la zona subgranular donde residen células neuronales precursoras o células madres. Múltiples factores se han asociado al control de

esta zona proliferativa, entre ellos el sistema neuronal NPY. Se ha relacionado con depresión la disminución de la proliferación celular (neuronal) en esta zona y se especula que tanto NPY y también a GALR2, mediante su rol trófico, puedan inducir la proliferación celular mediante la formación del heteroreceptor. Los análisis indican que al aumentar la densidad del heterómero GALR2/NPYY1 se produce un aumento de en la expresión de doblecortina (marcador de neurogénesis) en los neuroblastos de CD ventral, lo que sugieren una mejora en la proliferación neuronal. En conjunto esta evidencia se ha sugerido como un nuevo objetivo alternativo en la creación de nuevas terapias antidepresivas (Borroto-Escuela et al., 2021).

Resumen capítulo 2:

El sistema galaninérgico se conforma de los circuitos celulares y moleculares que integran señales derivadas de los péptidos galanina y sus fragmentos, GMAP, GALP y el péptido alarina. Ejercen sus funciones nivel central y periférico. Importantemente galanina es localizada en la amígdala e hipotálamo, ambos centros que guardan estrecha relación con la regulación emocional y la ingesta alimentaria, entre otras estructuras neuronales.

Galanina cuenta con tres receptores nativos: receptores de galanina 1, 2 y 3 (GALR1, GALR2 y GALR3), todos pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR). La activación de los receptores GALR1 y GALR3 generan de cascadas de señalización de tipo inhibitoras, y por el contrario el receptor GALR2 media señales de tipo excitatoria, en tanto que al neuropéptido galanina se le atribuyen funciones contradictorias. En depresión GALR2 desarrolla un rol neuroprotector con efectos antidepresivos y los receptores GALR1 y GALR3 se asocian a efectos de tipo pro-depresivos, que predominan.

Se ha reportado que los receptores de galanina 1 y 2 pueden ejercer funciones reguladoras por asociaciones entre ellos y con otros receptores. Estas asociaciones son parte de un tipo de comunicación que puede ser neurona-

neurona o neurona-glía y ocurren por mecanismos de transmisión extrasináptica. Cada receptor se considera una “unidad” funcional dentro del complejo y es denominado protómero, pudiendo conformar complejos homoméricos (mismo protómero) o heteroméricos (diferentes protómeros). Las interacciones receptor-receptor pueden ejercer modificaciones alostéricas en los protómeros alterando su actividad. Por ejemplo, el fragmento N-terminal GAL (1-15) ha sido descrito por su capacidad de inducir un fuerte comportamiento asociado con depresión y ansiedad, moderado por su receptor, el complejo GARL1/GALR2, que actúa principalmente a través de GALR1, de forma pro-depresiva.

Se ha determinado que galanina es co-distribuida con neurotransmisores monoamínicos a nivel cerebral como serotonina, noradrenalina y dopamina, que pueden conducir al desarrollo de síntomas depresivos, lo que ha proporcionado un marco anatómico-estructural que explica su contribución en el desarrollo de la depresión. También se ha demostrado que las neuronas dopaminérgicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas también se comunican a través de la transmisión extrasináptica de corta distancia en el SNC y conforman heterómeros con los receptores de galanina.

Por medio del análisis de la relación de galanina, sus receptores y el fragmento GAL (1-15) con otros neurotransmisores asociados a depresión, se sugiere que el principal efecto ejercido por ellos es la reorganización funcional de

cada sistema, los que, de modo concertado, pueden conducir a inhibiciones funcionales de grupos neuronales claves en el desarrollo de depresión.

Capítulo 3: RELACIONAR LOS MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA GALANINA CON EL BALANCE ENERGÉTICO-METABÓLICO Y LA SINTOMATOLOGÍA DEPRESIVA.

En este último capítulo se realizará una breve descripción y análisis de los mecanismos relacionados con galanina y otros neuropéptidos que guardan relación con la alimentación, y cómo estos pueden influenciar en el desarrollo de sintomatología depresiva.

3.1. Regulación central de la alimentación

En la fisiología del apetito el hipotálamo desarrolla un rol clave, debido a las conexiones recíprocas con otros centros corticales superiores, tales como las vías corticolímbicas, relacionadas con el sistema de recompensa, y además presentar conexiones con el tronco cerebral, también relacionado con la ingesta. Otros centros neuronales extrahipotalámicos, como el área tegmental ventral (ATV), el núcleo *accumbens* (NAc) o la amígdala que igualmente presentan una fuerte influencia en la alimentación (Marcos & Coveñas, 2021). Estos centros serán analizados en torno a su relación con galanina en la alimentación.

3. 2. Control hipotalámico en la alimentación

El hipotálamo se desarrolla como un transductor altamente sofisticado que permite la integración de señales endocrinas centrales y periféricas, transformándolas en eventos neuronales (excitatorios o inhibitorios) que luego son devueltos en una respuesta homeostática a la periferia. Algunas de las señales periféricas detectadas en el hipotálamo corresponden a señales relacionadas con la alimentación, como la colecistoquinina proveniente desde el intestino, la leptina desde el tejido adiposo o la insulina desde el páncreas, entre otras. La gran variedad de funciones desarrolladas por el hipotálamo implica la coordinación de diferentes circuitos de control de retroalimentación altamente elaborados, que a corto plazo proporcionan hambre o saciedad, y a largo plazo, provocarán efectos anabólicos o catabólicos en el gasto de energía, modificando el equilibrio de las vías orexigénicas o anorexigénicas neuronales, que finalmente, por ejemplo, alterarán el peso corporal (Lizarbe et al., 2013; Quispe, 2016).

No obstante, los procesos alimentarios también cuentan con un componente emocional que subyace a los mecanismos físicos regulatorios de la ingesta. Conceptualmente el consumo de alimentos implica procesos metabólicos en los que la ingesta ocurre cuando los combustibles se agotan, y la

abstinencia aparece cuando ya se ha saciado la necesidad energética, éste es un modelo “homeostático” para la regulación del equilibrio energético. Sin embargo, existen procesos alimentarios denominados “no homeostáticos” o hedónicos, que no son regulados o compensados por alguna forma de retroalimentación metabólica, sino por la participación de factores cognitivos, principalmente de recompensa y emocionales. Este tipo de alimentación provoca placer consciente al degustar ciertos alimentos, en ausencia de necesidades energéticas, y ha sido seleccionado y conservado por las mismas presiones evolutivas naturales que dan forma a cualquier función psicológica/biológica que desarrollamos actualmente. Los mecanismos hedónicos requieren de la respuesta neuronal de circuitos mesocorticolímbicos, combinación evolutivamente conservada por las reacciones afectivas con los alimentos a través de mecanismos de recompensa que pueden llegar a transmitir beneficios objetivos significativos (Berridge & Kringelbach, 2013; Berthoud, 2011).

Actualmente es conocido que el control homeostático de la ingesta está fuertemente influenciado por procesos hedónicos, relacionados con el sistema de recompensa corticolímbico y las experiencias alimentarias, todos considerados factores no homeostáticos. Los factores no homeostáticos son afectados por el medio ambiente y se procesan a través del sistema corticolímbico, el que está compuesto por el núcleo *accumbens*, el estriado ventral, el hipocampo y la amígdala, entre otras estructuras (Hernández Ruiz de Eguilaz et al., 2018;

Quispe, 2016). Por lo que también hay una importante conexión entre las áreas extrahipotalámicas e hipotalámicas en la regulación de la alimentación y ponen de manifiesto la importancia del vínculo entre los procesos homeostáticos y no homeostáticos de la ingesta alimentaria.

Relacionado a los comportamientos alimentarios, el hipotálamo controla la ingesta de alimentos mediante la transmisión peptidérgica en diferentes regiones hipotalámicas. Por ejemplo, la región ventromedial hipotalámica (VMH) se denomina “centro de la saciedad”, debido a que la estimulación de esta área inhibe el deseo de comer y, por el contrario, su ablación provoca un apetito insaciable en modelos animales. Esta región es conformada por dos núcleos, el núcleo ventromedial y núcleo arqueado (ARC), donde el último desarrolla un rol clave en la integración de señales periféricas en relación al estatus energético y la cantidad de tejido adiposo del organismo (Quispe, 2016). El núcleo paraventricular hipotalámico (PVH), es el encargado de recibir desde otros núcleos cerebrales la información referente a la ingesta, y en conjunto con el ARC, contribuyen en la homeostasis del peso corporal ajustando eficazmente la ingesta de alimentos y el gasto energético (Hernández Ruiz de Eguilaz et al., 2018; Marcos & Coveñas, 2021). Otra área hipotalámica destacable corresponde al área hipotalámica lateral (LHA), considerada el “centro del apetito”. El LHA desarrolla un rol clave en la integración de información hedónica y homeostática, por ejemplo, la actividad neuronal en esta área es aumentada al consumir

alimentos hedónicos, y esto ocurre en simultaneo con otras áreas también relacionadas con el procesamiento de señales asociadas a mecanismos de recompensa/hedónicas y/o homeostáticas. Además, se ha reportado que daños del LHA producen anorexia severa y pérdida de peso corporal (Leidmaa et al., 2020).

Las diferentes áreas hipotalámicas presentan un sistema glial-neuronal que permite una delicada integración de las señales periféricas y centrales en la regulación de la alimentación a ajustando el gasto energético e ingesta a fin de mantener la homeostasis corporal. Analizaremos el rol de galanina a nivel hipotalámico en la ingesta de alimentos.

3.2.1. Galanina en el mecanismo de control alimentario hipotalámico

A nivel hipotalámico la galanina es expresada en los núcleos paraventricular (PVH), supraóptico y núcleo arqueado, así como también en el área hipotalámica lateral y en el área hipotalámica dorsal (P. Fang et al., 2012; Gundlach & Ryan, 2013). Los receptores de galanina también presentan una distribución relacionada con los centros de la alimentación: los tres receptores GARL1, GALR2 y GALR3 son expresados en el hipotálamo, amígdala, hipocampo, *locus coeruleus* y el rafe dorsal (P. Fang et al., 2012).

Se ha demostrado que en ratones la activación de neuronas galaninérgicas por inyecciones cerebro ventriculares (i.c.v.) en el PVH aumentan la ingesta de alimentos ricos en grasas asociado a un aumento de peso corporal (P.-H. Fang et al., 2011; Kyrkouli et al., 2006). En contraste, ratones con una sobreexpresión de galanina presentan una mayor preferencia por dietas altas en grasas en comparación con controles de tipo silvestre (Barson et al., 2010). Estudios de pérdida de función, revelaron que el silenciamiento (K.O) del gen del GALR1 en ratones, provocaba un menor consumo de grasas en pruebas de alimentación crónica y aguda, similar al efecto obtenido por la disminución del neuropéptido galanina, además, se ha comprobado una correlación de los niveles de ARNm de galanina y GALR1 en el hipotálamo (Barson et al., 2010). Por otro lado, la inactivación de GALR2 o la inyección de agonistas de GALR2, no provocaron cambios en la ingesta de alimentos comparado con los ratones de tipo silvestre. Además, el 90% de los receptores presentes en el PVH son de tipo GALR1 y el 10% restante se distribuye entre GALR2 y GALR3 (P.-H. Fang et al., 2011). Por lo tanto, la evidencia indica que galanina tiene influencia en la alimentación con preferencia por un determinado macronutriente, y es principalmente el receptor GALR1 el que media estos efectos. Estas acciones son desarrolladas en el hipotálamo, como también existe evidencia de una modulación de modo extrahipotalámico (Barson et al., 2013; Marcos & Coveñas, 2021).

Como se describió en el objetivo anterior, el sistema galaninérgico está implicado en el desarrollo de la sintomatología depresiva en base a su distribución anatómico-funcional, íntimamente relacionada con ciertas áreas hipotalámicas y extrahipotalámicas. Los receptores de galanina ejercen una función moduladora de la sintomatología depresiva en asociación a otros receptores de neuropéptidos monoaminérgicos, como serotonina, noradrenalina o dopamina. Pero también, galanina y sus receptores ejercen funciones relacionadas con la ingesta alimentaria con estas monoaminas y con otros neuropéptidos, como el neuropéptido Y, la leptina o la encefalina, y estas funciones también están favorecidas por la distribución anatómico-funcional del sistema galaninérgico, en el que se repiten algunas de las áreas relacionadas con depresión. Un área hipotalámica destacada corresponde al área hipotalámica periventricular, por lo que se analizaremos las funciones ejercidas por galanina y sus receptores en asociación a otros neuropéptidos sobre la alimentación en esta zona.

3.2.2. Área hipotalámica periventricular y galanina

Se ha descrito que en el hipotálamo los efectos sobre la alimentación son mediados principalmente en el PVH, dado que es el núcleo receptor las señales relacionadas a la ingesta provenientes desde otros núcleos neuronales (P.-H. Fang et al., 2011). Además, en i.c.v. hipotalámicas con galanina en ratas, el

núcleo PVH fue el que produjo las señales más intensas de ingesta de alimentos, en relación con los otros núcleos hipotalámicos (Hernández Ruiz de Eguilaz et al., 2018). Y pese a que las inyecciones no promovieron la preferencia por grasas puras sobre los carbohidratos, las proteínas o hidratos de carbono, en otras ratas mantenidas con una dieta alta en grasas, la respuesta de alimentación inducida por galanina aumentó la ingesta total y fue más fuerte y prolongada comparado con aquellos individuos con una dieta baja en grasas (Barson et al., 2013; Marcos & Coveñas, 2021). También en este núcleo galanina y otros neuropéptidos actúan concertadamente regulando la ingesta, analizaremos algunas de estas interacciones.

Por ejemplo, noradrenalina es disminuida en estados depresivos en base a la teoría de las monoaminas, pero se ha descrito en ratas que en esta área la administración i.c.v. de galanina, puede estimular la liberación de norepinefrina en casi un 90% en el PVH, y contrariamente, la administración i.c.v. de galanina junto con inhibidores de la síntesis de noradrenalina o bloqueadores de los receptores $\alpha 2$ -noradrenergicos, han demostrado bloquear la ingesta de alimentos promovida por galanina. Por lo tanto, el efecto de galanina sobre la ingesta de alimentos puede ser mediada por la liberación de norepinefrina en el PVH, y son los receptores $\alpha 2$ -noradrenergicos los que mediarían esta acción estimuladora (Barson et al., 2013; P.-H. Fang et al., 2011; Kyrkouli et al., 1990). Otro artículo que ensayó una inyección i.c.v. de galanina en el PVH, observó que la inyección

produjo un aumento en los niveles de dopamina del núcleo *accumbens*, y que además las señales transmitidas por dopamina en esta área se relacionaban con propiedades de motivacionales y de incentivo de recompensa, de la misma forma como lo provocan comidas ricas en grasas. Estos resultados sugieren que galanina se relaciona en el PVH con dos neuropéptidos monoaminérgicos, ejerciendo un efecto orexígeno modulado por noradrenalina, y estimulando el comportamiento alimentario en el PVH, en parte, por el aumento de los niveles de dopamina accumbal, particularmente importante para el control de las funciones de recompensa (Barson et al., 2013; Berthoud, 2011).

La acción de galanina además es favorecida por la coacción de otros neuropéptidos presentes en el PVH como la encefalina. Diferentes ensayos con el péptido opioide y galanina, indicaron que ambos ejercían un fuerte efecto en la promoción de la alimentación en el PVH, provocando un aumento de los niveles de dopamina en la capa del núcleo *accumbens*, y además co-localizaban en las mismas neuronas que eran activadas por la ingesta de una dieta rica en grasas. Además, en un estudio analizó el efecto del bloqueo de ingesta de grasas mediante una i.c.v. de galanina junto a un pretratamiento con naloxona, antagonista opioide general que bloquea los efectos de la encefalina, y obtuvieron como resultado una disminución del efecto orexígeno de galanina en el PVH. Estos informes revelan que la galanina ejerce una acción estimuladora

del apetito, en parte, potenciado por la activación y acción conjunta con encefalina en el PVH (Barson et al., 2013).

Como indicamos con anterioridad, la galanina ha sido relacionada con la promoción de la ingesta de alimentos altos en grasa. Se ha observado que el consumo de una dieta alta en grasas en ratas, estimula la expresión y producción de galanina en el PVH y genera un incremento en los niveles de galanina hipotalámica del 40%. Por el contrario, el bloqueo del metabolismo de los ácidos grasos inducido por mercaptoacetato, puede reducir el nivel de expresión de galanina en el PVH. Además, otros artículos han reportado que los niveles de preprogalanina y de galanina en el PVH son asociados significativamente con los niveles de triglicéridos circulantes, ya que los ácidos grasos provenientes desde la hidrólisis de los triglicéridos circulantes, principalmente saturados, pueden atravesar la barrera hematoencefálica y ejercer una acción en el sistema nervioso central, lo que ejercería el efecto estimulante en la expresión de galanina (P.-H. Fang et al., 2011; Gaysinskaya et al., 2007; Marcos & Coveñas, 2021). Por lo tanto, la relación de galanina con dietas altas en grasas saturadas se traduce en aumento de la expresión de galanina a nivel hipotalámico, la que está correlacionada con los niveles de triglicéridos sanguíneos, dejando en manifiesto la relación del neuropéptido con el metabolismo de los lípidos.

También se ha observado que el neuropéptido Y puede modificar el efecto de galanina sobre la ingesta. En el capítulo dos se indicó que el neuropéptido Y por medio del heterómero NPY1/GALR2 es capaz de proporcionar efectos antidepresivos en el área de la circunvolución dentada (Narváez et al., 2016), sin embargo en el hipotálamo, neuronas NPY del núcleo arqueado desarrollan un rol diferente enviando señales inhibitoras a neuronas galaninérgicas presentes en el PVH, lo que modifica los efectos de preferencia por dietas altas en grasas favoreciendo el consumo de dietas altas en hidratos de carbono en ratas. Por el contrario, se observó que en animales donde el consumo de grasas fue promovido por la acción galanina en el PVH, que se produjo una regulación negativa sobre la expresión del neuropéptido Y en neuronas que contenían galanina. Estos análisis indican que la ingesta de carbohidratos es controlado mediante mecanismos de retroalimentación negativa en los que NPY y galanina participan, mientras que la ingesta de grasas está mediada por un proceso de retroalimentación positiva en los que galanina está implicado; es decir, la ingestión de una dieta rica en grasas estimulará el deseo de ingerir más grasas (Barson et al., 2013; Marcos & Coveñas, 2021).

En base a las acciones ejercidas por galanina en el PVH orquestadas junto con el neuropéptido Y, noradrenalina, dopamina y encefalina concluimos la relevancia de este núcleo hipotalámico en la regulación de la ingesta alimentaria tanto a nivel metabólico-molecular por encefalina, noradrenalina y el

neuropéptido Y, así como también a nivel psicológico-motivacional dado por la interacción de galanina y dopamina. Se desprende desde estos ensayos la influencia de los diferentes tipos de dietas en las acciones que ejerce galanina. Dietas con mayor contenido de carbohidratos pueden regular negativamente los niveles de galanina a nivel del PVH modulado por la retroalimentación negativa del neuropéptido Y con galanina, además NPY mediante su acción periférica en los adipocitos, promueve la acumulación de grasas disminuyendo los niveles de triglicéridos circulantes, lo que también podría afectar los niveles de galanina a nivel hipotalámico. En cambio, dietas ricas en grasas promueven la ingesta de más grasas mediante un proceso de retroalimentación positiva, que observamos al estimular la actividad orexígena mediada por galanina y noradrenalina, potenciada por encefalina, además de disminuir la preferencia por dietas con mayor contenido en hidratos de carbono por una reducción de los niveles de NPY en neuronas galaninérgicas. De igual modo, el efecto promotor de la ingesta de la galanina en la dieta es modulado por mecanismos motivacionales de recompensa mediado por dopamina. En la Figura 9 se observa un resumen de lo expuesto aquí.

En base a estos mecanismos influenciados por galanina en la conducta alimentaria, podríamos indicar que el efecto promotor del consumo de alimentos altos en grasas impulsará el consumo de más alimentos del mismo tipo. Si escaláramos estas observaciones a personas, estos individuos tendrían una

clara predilección por alimentos altos en grasas, y como se indicó en el capítulo 1, también podrían encajar en perfiles de personas con un patrón alimentario occidental, debido a que este patrón representa el consumo de alimentos altamente procesados, ricos en energía y grasas, como por ejemplo las papas fritas, que es uno de los alimentos transversales entre que los patrones analizados en el capítulo primero. Lo preocupante de este efecto promotor del consumo de cierto tipo de alimentos, es que el patrón occidental ha sido asociado en diversos estudios con una alta prevalencia en la sintomatología depresiva (Jacka et al., 2011; Ruusunen et al., 2014). Como indicamos antes, este patrón representa a las economías desarrolladas y emergentes que consumen alimentos altamente procesados y ricos en aporte energético, pero pobres en nutrientes (Sarris et al., 2015). Sin embargo, consideramos que el problema sobre patrón de consumo de ciertos alimentos no debiera ser solo adjudicado al consumidor, debido a que la oferta de ciertos alimentos procesados, la falta de políticas de salud eficaces y la formación en torno a la relevancia de la alimentación en la salud física y mental, cumplen un rol importante cuando el presupuesto familiar o el tiempo asociado a la preparación de los alimentos no alcanzan y se termina optando por alternativas no tan beneficiosas pero rápidas y económicas.

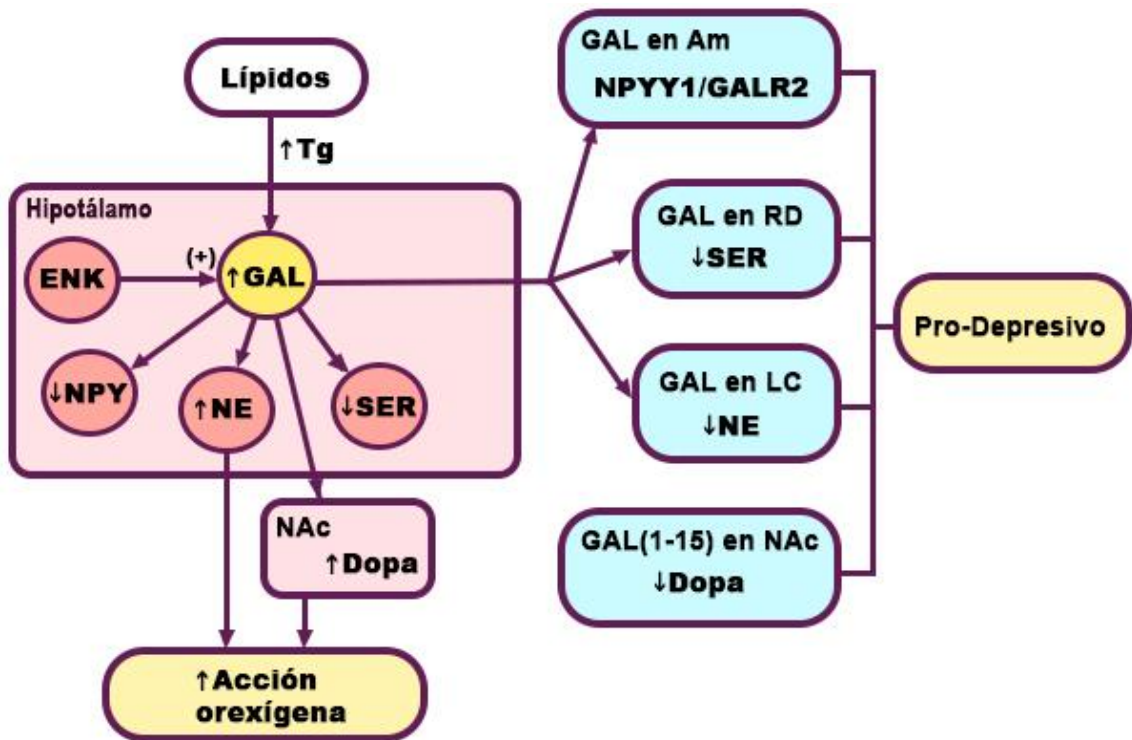


Figura 9: Resumen de la acción de galanina y otros neuropéptidos en el mecanismo de ingesta.

Galanina es regulada positivamente ante la ingesta de lípidos, lo que aumenta los niveles de triglicéridos sanguíneos. Este efecto es promovido por la co-acción de encefalina, y su acción orexígena es mediada por la liberación de noradrenalina en el núcleo paraventricular y dopamina en el núcleo *accumbens*. El aumento de la expresión de galanina regula negativamente a serotonina y neuropéptido Y a nivel hipotalámico. Además, la expresión de galanina a nivel del rafe dorsal y el *locus coeruleus* inhiben la liberación de serotonina y noradrenalina respectivamente en estos centros ejerciendo una acción pro-depresiva. La formación del heterómero entre el receptor del

neuropéptido Y y el receptor de galanina 2 a nivel de la amígdala también ha demostrado este efecto. Se incluyen los efectos pro-depresivos del fragmento de galanina (1-15) en la liberación dopamia a nivel del núcleo *accumbens*. GAL: Galanina, ENK: Enkefalina, NPY: Neuropeptido Y, NE: Noradrenalina, SER: serotonina, NAc: Núcleo *accumbens*, Am: Amígdala, RD: Rafe dorsal, LC: *Locus coeruleus*.

3.2.3. Regulación de la alimentación en otras regiones hipotalámicas y extrahipotalámicas

El neuropéptido galanina también ejerce funciones en el núcleo arqueado (ARC) y el área hipotalámica lateral, donde el receptor de serotonina 5HT_{1A} poseen una demostrada actividad en el establecimiento del comportamiento alimentario. Estudios de i.c.v. con serotonina en el área hipotalámica lateral condujeron a una reducción significativa en la ingesta total de alimentos en ratas, efecto contrario al obtenido en ensayos con inyecciones de galanina en los que se observó una que estimulación de la ingesta total. Otro ensayo de i.c.v. con la coadministración de galanina y serotonina en ratas, demostró que la serotonina ejercía una acción reguladora sobre ingesta selectiva de macronutrientes de galanina (grasas) y, normalizaba la ingesta total de alimentos al regresarla al nivel basal cuando era administrada directamente en esa zona, anulando los efectos de galanina. Así también, en ensayos de i.c.v. en ratas con galanina, revelaron una acción inhibidora sobre el receptor 5HT_{1A}, que como se indicó es un autoreceptor de serotonina, determinando que galanina puede disminuir la afinidad del receptor 5HT_{1A} en concentraciones nanomolares, lo que permite explicar el efecto ejercido en la alimentación y en depresión. Esta regulación es mediada por la interacción directa entre el receptor GALR1, y el receptor 5HT_{1A} mediante la formación del heterómero GALR1-5HT_{1A} demostrado por análisis de

transferencia de energía por resonancia fluorescente (*FRET*). Esta interacción inhibe la acción del receptor 5HT_{1A}, al reducir su disponibilidad, manifestándose en un aumento del consumo de alimentos (P.-H. Fang et al., 2011; Ogren et al., 2007). Por lo que la serotonina mediante su receptor 5HT_{1A} desarrolla un efecto inhibitorio sobre los mecanismos de ingesta de alimentos mediados por galanina, y el GALR1 mediante la formación del heterómero GALR1/5HT_{1A} inhibe la acción del receptor 5HT_{1A}, anulando los efectos de serotonina en el núcleo arqueado y el área hipotalámica lateral.

En relación a la acción de GAL de modo extrahipotalámico, se conoce que GAL aumenta la ingesta de alimentos cuando es administrado fuera del hipotálamo en áreas como el tercer ventrículo o la amígdala. Específicamente en el núcleo central de la amígdala, se ha determinado que la ingesta de alimentos es mediada por noradrenalina, y se cree que el efecto relacionado con el estrés que conduce a la liberación de noradrenalina, estaría asociado con la acción de galanina lo que podría explicar el consumo excesivo de alimentos inducido por estrés (Gundlach & Ryan, 2013; Marcos & Coveñas, 2021). Por lo que galanina también estaría implicada en la ingesta por estrés.

Los mecanismos expuestos concluyen el importante rol que desarrollan el hipotálamo y las áreas extrahipotalámicas (núcleo *accumbens*, área tegmental ventral o amígdala, entre otros) en cuanto a la regulación de la ingesta alimentaria,

tanto a nivel físico como psicológico, ya que los factores emocionales y de refuerzo también son fundamentales en la conducta alimentaria. Además, las diferentes señales que ejercen acciones en todo el hipotálamo afectan a diferentes neuronas extrahipotalámicas asociadas con la regulación de la homeostasis energética o la recompensa alimentaria por medio de sus proyecciones neuronales. La regulación que ejercen los diferentes mecanismos y su retroalimentación conducirán a diferentes elecciones en cuanto a la alimentación y podrán desencadenar diferentes mecanismos de regulación psicoemocionales.

Resumen capítulo 3:

La fisiología del apetito involucra a diversas estructuras cerebrales que actúan en conjunto regulando los procesos alimentarios a nivel periférico y central. Entre ellos se destacan el hipotálamo, el área tegmental ventral, el núcleo *accumbens* y la amígdala, entre otros.

El hipotálamo cumple un rol fundamental en el balance energético-metabólico al ser un transductor señales endocrinas centrales y periféricas, que transforma en eventos neuronales los que posteriormente son enviados como señales homeostáticas a la periferia o bien modificarán el equilibrio de las vías orexigénicas o anorexigénicas neuronales (Quispe, 2016). El control hipotalámico de la ingesta ocurre mediante la transmisión peptidérgica en diferentes regiones hipotalámicas, entre ellas destacan la región ventromedial hipotalámica, el núcleo arqueado, el área hipotalámica lateral y muy importantemente el núcleo paraventricular hipotalámico (PVH) que junto con el núcleo arqueado, contribuyen en la homeostasis del peso corporal ajustando eficazmente la ingesta de alimentos y el gasto energético (Hernández Ruiz de Eguilaz et al., 2018; Marcos & Coveñas, 2021).

El neuropéptido galanina y sus receptores se expresan en las diferentes áreas asociadas al control de la alimentación, lo que le proporciona un marco anatómico-funcional en relación a la ingesta (P. Fang et al., 2012; Gundlach & Ryan, 2013). Importantemente se ha observado una determinante influencia del neuropéptido galanina y el receptor de la galanina 1 en el núcleo paraventricular hipotalámico, el 90% de los receptores presentes en el PVH son de tipo GALR1, por lo que el receptor es considerado el principal efector de galanina en esta área (P.-H. Fang et al., 2011).

Diversos ensayos han observado la influencia ejercida por galanina mediante inyecciones i.c.v. en el núcleo hipotalámico paraventricular de ratas. Se determinó que la acción galaninérgica en el PVH conduce a un aumento de la ingesta en general, y que pese a que en ese ensayo no se observó una predilección por un macronutriente en específico, en otro ensayo se observó que los niveles de galanina en el PVH son asociados significativamente con los niveles de triglicéridos circulantes, manifestando una relación de galanina con el metabolismo de los lípidos (Barson et al., 2013; Marcos & Coveñas, 2021). También se observó mediante i.c.v. en el PVH la interacción de galanina con dos neuropéptidos monoaminérgicos, donde noradrenalina ejerce un efecto orexigénico estimulado por galanina, y dopamina ejerce un rol motivacional por el consumo de alimentos altos en grasas, en parte, por el aumento de los niveles de dopamina accumbal, particularmente importante para el control de los

mecanismos de recompensa. Así también, se observó que dentro del PVH la galanina actúa junto al péptido opioide encefalina, el cual ejerce un rol potenciador de las funciones galaninérgicas, al estar distribuido en las mismas neuronas galaninérgicas y estimular la ingesta alimentaria y la liberación de dopamina accumbal en coacción con galanina (Barson et al., 2013; Berthoud, 2011).

Se destacó igualmente la influencia en la modificación de las preferencias alimentarias por retroalimentación negativa entre neuropéptido Y (NPY) y galanina. Las neuronas NPY del núcleo arcuato envían señales inhibitoras a neuronas galaninérgicas presentes en el PVH, lo que modifica el comportamiento alimentario al estimular el consumo de alimentos con un mayor contenido de hidratos de carbono, y, por el contrario, el consumo de grasas promovido por la acción galanina en el PVH, produce a una regulación negativa sobre la expresión del neuropéptido Y en las neuronas galaninérgicas y una retroalimentación positiva en el consumo de alimentos altos en grasas, lo que estimula aún más su ingesta (Barson et al., 2013; P.-H. Fang et al., 2011; Gaysinskaya et al., 2007; Marcos & Coveñas, 2021).

Desde la evidencia expuesta se concluye que galanina ejerce un importante rol en la alimentación mediante sus acciones en el PVH, estimulando la ingesta y la predilección por alimentos con un determinado macronutriente.

Pero a nivel extrahipotalámico galanina también ejerce acciones relacionadas con la alimentación en el área hipotalámica lateral y el núcleo arqueado. En estas áreas se ha observado que serotonina ejerce un rol inhibidor de las acciones galaninérgicas estimuladoras de la ingesta y de la selección de grasas mediante ensayos de i.c.v. con serotonina, sin embargo, también se determinó que estas acciones son anuladas por acción del receptor de galanina 1 en los receptores de serotonina 5HT1A, debido a la formación de heterómeros que impiden la acción de serotonina en esta zona. Este mismo mecanismo fue observado en el capítulo 2 sobre la acción de galanina en depresión, lo que permite explicar el efecto ejercido por galanina en la alimentación y en depresión (P.-H. Fang et al., 2011; Ogren et al., 2007). También fue mencionado el rol que cumpliría galanina en el núcleo amígdala tras observar que en i.c.v. en esta zona también se producía un aumento de la ingesta. Se cree que probablemente estaba relacionado con los niveles de noradrenalina en este núcleo, los que en acción conjunta con galanina, estimularían el consumo excesivo de alimentos inducido por estrés (Gundlach & Ryan, 2013; Marcos & Coveñas, 2021).

Por último, se observó una posible relación entre la alimentación y la depresión en base a la dieta. Las acciones ejercidas por galanina en la alimentación observada en ratas, como un estimulante y promotor de la ingesta de alimentos con alto contenido en grasas, debiera en humanos ejercer la acción de promoción de dietas altas en este macronutriente, los que en base a lo

observado en capítulo 1, se asocian un patrón alimentario occidental, los que son representados por el consumo de alimentos altamente procesados, ricos en energía y grasas. Se ha indicado que el patrón occidental es que representa las economías desarrolladas y emergentes que consumen alimentos altamente procesados y ricos en aporte energético, pero pobres en nutrientes (Sarris et al., 2015) y también han sido asociados con una alta prevalencia en la sintomatología depresiva (Jacka et al., 2011; Ruusunen et al., 2014).

Por lo que la influencia ejercida por galanina en la alimentación y en depresión, puede estar relacionada con la inducción de dietas poco beneficiosas, retroalimentadas por mecanismos hedónicos, modificando la señalización de diferentes receptores, neurotransmisores y péptidos relacionados con la ingesta y las emociones.

DISCUSIÓN

Como se indicó anteriormente, la depresión es una patología multifactorial y los tratamientos actuales presentan ciertas limitaciones en su eficacia terapéutica, por lo que la búsqueda de nuevas terapias y blancos terapéuticos ha conducido al análisis de la influencia de la dieta en el desarrollo de la depresión (Lassale et al., 2019). El neuropéptido galanina ha sido indicado como un modulador del desarrollo de la sintomatología depresiva, y también de la regulación de la ingesta alimentaria a nivel del SNC (Marcos & Coveñas, 2021; Ramón Arbués et al., 2019). Por lo que nosotros nos hemos puesto como objetivo analizar la relación entre la sintomatología depresiva y la alimentación mediante el neuropéptido galanina.

El primer objetivo contempló una revisión de los instrumentos (Figura 1) utilizados para medir la depresión y determinar patrones alimentarios, debido a que el uso de diferentes instrumentos ha conducido a resultados contradictorios sobre su utilidad terapéutica. Se observó que, ambos instrumentos de medición de la sintomatología depresiva y los cuestionarios de frecuencia alimentaria, presentan características similares de acuerdo al objetivo de aplicación y la

población de estudio, lo que determinará la extensión los cuestionarios, el formato del aplicativo y los resultados extraídos desde estos.

Los artículos seleccionados para los análisis de los cuestionarios de depresión aplicaban en base al tipo de población de estudio diferentes instrumentos (Tabla 1-1 y Tabla 1-2). Observamos poblaciones de estudio clínicamente diagnosticadas con depresión y sin diagnóstico, y también universitarios con un cierto rango etario, por ejemplo. Todos los cuestionarios eran validados y estandarizados para cada población de estudio. Las escalas de autoevaluación fueron las más utilizadas por su fácil aplicación en grandes volúmenes de participantes, siendo más rápidas y prácticas, solo un cuestionario fue administrado por un profesional a fin de obtener el máximo de información desde los participantes, y además era para pacientes ya diagnosticados (Haroon et al., 2018). También fue interesante observar que todos los artículos buscaban asociar la depresión con diferentes factores ambientales o genéticos: tres de ellos relacionaban la calidad de la dieta o los patrones dietarios con depresión, y otros tres artículos examinaban la influencia de los factores psicosociales, los factores genéticos y el estrés en depresión. Dos artículos (Chocano-Bedoya et al., 2013; Ruusunen et al., 2014) presentaron un diseño experimental prospectivo, el que permite concluir relaciones de causalidad en el tiempo con las variables estudiadas (Ramón Arbués et al., 2019), los demás fueron ensayos transversales que permiten establecer asociaciones entre variables.

Los cuestionarios de frecuencia alimentaria permiten extraer patrones alimentarios mediante un estudio estadístico, desde datos empíricamente obtenidos de la población estudiada (Hu, 2002). Debido a esto son reflejo de los hábitos dietéticos de los participantes, por lo que no se identifican como una dieta óptima necesariamente y no son reproducibles en otros grupos de estudio (Lassale et al., 2019). Los tres primeros artículos seleccionados (Tabla 1-3) realizaron cuestionarios de frecuencia alimentaria y el cuarto realizó un índice de alimentación saludable (IAS), que evalúa la adherencia de un individuo a una “dieta saludable” previamente determinada. Ambos enfoques permiten obtener información valiosa, pero para fines diferentes: los IAS son una buena medida para que profesionales clínicos comuniquen asertivamente a sus pacientes sobre cambios positivos en sus dietas, sin embargo, es necesario observar que la noción sobre lo que implica una alimentación saludable, pueden variar en el tiempo en base a los conocimientos de los alimentos o tendencias alimentarias. Los patrones alimentarios son reflejo de los hábitos dietéticos de la población de estudio, por lo que son intransferibles y concretos, permitiendo realizar asociaciones con signos, síntomas o patologías, por ejemplo. Sin embargo su principal desventaja radica en el análisis factorial, debido a que este implica la toma de decisiones arbitrarias importantes, que incluyen la consolidación de grupos de alimentos, el número de factores a extraer desde los análisis de reducción de dimensiones (solo dos, tres o cuatro patrones o variables) o la

consideración de ciertas covariantes que generan un desafío en la estandarización de cada estudio (Hu, 2002).

Los dos patrones alimentarios identificados en los análisis corresponden a los patrones alimentarios “saludable” y “occidental”, en ellos coinciden ciertos alimentos de modo transversal entre los artículos estudiados (Tabla 1-4). El patrón alimentario prudente o saludable se caracteriza por contener: frutas, vegetales, pescados y productos de cereales de grano entero, y fue asociado con una menor prevalencia en la sintomatología depresiva en los artículos analizados. El patrón occidental, es el que más representa a las economías desarrolladas y emergentes con alimentos altamente procesados y ricos en energía pero pobres en nutrientes, y fue asociado con una alta prevalencia en la sintomatología depresiva (Jacka et al., 2011; Ruusunen et al., 2014; Sarris et al., 2015). Consideramos que tanto el análisis de los patrones dietarios y de salud mental en la población, podrían proporcionar valiosa información para la creación y promoción de políticas públicas de salud que impacten en la salud física y mental de la población.

También se discutió que los tratamientos farmacológicos para depresión presentan ciertas limitaciones (Juhász et al., 2014) y además existe una población no menor de pacientes que son considerados resistentes a los tratamientos (65%) (Firth et al., 2019; Lassale et al., 2019). Por ello la búsqueda

de nuevos objetivos terapéuticos, analizaron los efectos de diferentes antidepresivos en función del neuropéptido galanina, los que determinando que sus receptores no presentan una respuesta uniforme en depresión (Millón et al., 2017). Esta problemática propuso al neuropéptido galanina como un nuevo objetivo terapéutico para depresión, por lo que analizamos su influencia en depresión.

Tanto el neuropéptido galanina y los fragmentos N-terminales de galanina (1-15), que forman parte del sistema galaninérgico, son activos a nivel central y presentan una acción destacada en depresión (Díaz-Cabiale et al., 2005; Millón et al., 2015). La influencia de galanina como factor relevante en el desarrollo del trastorno depresivo fue analizada mediante el enfoque de factores genéticos y factores ambientales, debido a su naturaleza multifactorial. La influencia de los factores genéticos de galanina en depresión, fueron analizados mediante un estudio de GWAS en humanos, en los que galanina junto a otros 10 genes fueron asociados al desarrollo de trastornos depresivos mayores, en asociación con otros genes como los del receptor de dopamina o algunos transportadores de serotonina (Howard et al., 2019). Incluso en otro estudio se indicó una mayor importancia del gen de galanina en contraste del receptor de serotonina 5-HTTLPR para depresión (Juhász et al., 2014). Sin embargo, la heredabilidad de los genes asociados con depresión no son mayores al 40% (Howard et al., 2019),

lo que indica que en depresión existe una gran influencia de factores ambientales en el desarrollo de los síntomas depresivos.

Fue analizada la intrincada regulación y funcionalidad de galanina. En humanos un estudio de administración vía endovenosa de galanina como coadyuvante de un tratamiento repetitivo con trimipramina (un tipo de inhibidor de la recaptación de monoaminas) en pacientes clínicamente diagnosticados con depresión, presentó modificaciones positivas en los electroencefalogramas (EEG) de sueño, indicando que galanina promueve un efecto antidepresivo mediante este formato (Murck et al., 2004). Pero en contraste a lo anterior, otro artículo indicó que la determinación de los niveles plasmáticos de galanina se correlacionaban con la gravedad de los estados depresivos en mujeres, no en hombres, indicando que la regulación de galanina puede estar influenciada por otros sistemas hormonales, también relacionados con depresión, que están presentes en la población femenina (estrógenos) (Wang et al., 2014). Por lo tanto, observamos resultados contradictorios para la galaninemia en depresión. Si bien los resultados son alentadores en la aplicación de galanina vía endovenosa, es necesario señalar que el neuropéptido galanina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que el mecanismo mediante el cual actuaría la galanina periférica a nivel central son desconocidos (Murck et al., 2004). En tanto, es necesario realizar nuevos análisis sobre la administración de

galanina a nivel periférico a fin de determinar cómo influyen en desarrollo de una respuesta pro o anti-depresiva.

Consideramos que parte de la respuesta antagónica de galanina puede ser explicada por la naturaleza propia de los receptores del sistema galaninérgico, ya que cada receptor presenta diferencias sustanciales en su acoplamiento funcional y señalización intracelular, contribuyendo en la diversidad de efectos biológicos del sistema galaninérgico en condiciones fisiológicas y patológicas (Lang et al., 2007; Oliveira Volpe et al., 2020). Los receptores de galanina utilizan la señalización extrasináptica para integrar la información (Figura 6), debido a que sus receptores pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G (GPCR), y sus proteínas accesorias podrían explicar el funcionamiento antagónico de galanina: los receptores GALR1 y GALR3 pueden modular la activación de cascadas de señalización de proteínas G de tipo inhibitoras G_i/G_o , mientras que el receptor GALR2 se acopla principalmente a G_q/G_{11} y media señales de tipo excitatoria (Millón et al., 2017). Esto en depresión fue observado en estudios de i.c.v. de galanina en ratas, donde GALR2 presentaba un rol neuroprotector con efectos antidepresivos en las neuronas del hipocampo, en cambio los receptores GALR1 y GALR3 fueron asociados a efectos pro-depresivos (Gopalakrishnan et al., 2020) por sus efectos inhibitorios. También estudios en líneas de ratones *knock-out* para GALR1, GALR2 y GALR3 determinaron comportamientos similares a ansiedad asociándolos a cuadros

depresivos (Millón et al., 2015). Debido a esto la galanina es considerado un neuropéptido de efecto principalmente pro-depresivo, aún frente a los efectos antidepresivos que pueden ser mediados por GALR2. Además, se ha indicado que es GALR1 el principal mediador de señales galaninérgicas en los complejos de heterómeros conformados por los receptores de galanina (Millón et al., 2017). En la formación de heterómeros, se ha observado que el protómero GALR2, por influencia de GALR1, realiza un cambio en sus proteínas G accesorias, uniendo las mismas proteínas G accesorias de GALR1, aumentando el efecto pro-depresivo en los heterocomplejos de GALR1/GALR2/5HT1A (Figura 7) (Millón et al., 2017).

Los complejos de heterómeros de GPCR mediante interacciones alostéricas receptor-receptor son considerados centros integradores a nivel molecular y por medio de cambios dinámicos en la interfaz de los protómeros modifican las acciones individuales y colectivas del heteroreceptor. Los patrones de cambio son únicos para cada heterómero y pueden favorecer interacciones agonistas, antagonistas o cambios en el acoplamiento de los ligandos, entre otras funciones (Figura 6) (Borrito-Escuela & Fuxe, 2019). Los receptores de monoaminas, también acoplados a proteína G, forman heterómeros con los receptores de galanina y se ha observado que las interacciones receptor-receptor utilizan mecanismos alostéricos que modifican la transducción de señales río arriba o río abajo en las neuronas, provocando diferentes respuestas en la red

glial-neuronal que pueden explicar la sintomatología depresiva (Figura 7) (Fuxe & Borroto-Escuela, 2016). Además la galanina a nivel del SNC, es co-distribuida con los neuropéptidos serotonina, noradrenalina y dopamina, lo que proporciona un marco anatómico-estructural que puede explicar su influencia en el desarrollo de depresión (Figura 5) (Fuxe et al., 2012; Pan et al., 2021).

Por último, realizamos un análisis de las interacciones entre galanina y algunos neuropéptidos que desarrollan funciones tanto en depresión como en la regulación de la ingesta alimentaria. La serotonina, por ejemplo, es reconocida por su acción en depresión y alimentación, y nosotros observamos que, en los dos casos descritos, mediante la acción del receptor GALR1, se ejercía un efecto inhibidor de la acción de serotonina y una acción agonista con el receptor 5HT_{1A} potenciando su acción pro-depresiva mediante la formación de heterómeros GALR1/5HT_{1A} (en el LHA o ARC) o GALR1/GALR2/5HT_{1A} (en depresión), lo que podría explicar en parte los efectos inhibidores del ánimo y la inhibición del efecto supresor de la ingesta de serotonina (P.-H. Fang et al., 2011; Millón et al., 2017).

Destacamos cómo el efecto de galanina varía de acuerdo a áreas donde actúe, por ejemplo, el efecto producido por i.c.v. de galanina en el *Locus coeruleus*, uno de los principales centros noradrenérgicos del SNC, provocan una inhibición de la liberación de noradrenalina en este centro, lo que fue relacionado con un

efecto pro-depresivo, contrario del efecto producido por galanina en el núcleo paraventricular hipotalámico, donde se observó una estimulación de la liberación de noradrenalina, la cual es asociada a la acción orexígena modulada por galanina (Barson et al., 2013; Vila-Porcile et al., 2009). Este efecto antagónico también fue observado en la acción modulada por los receptores de galanina y de NPY, donde la formación del heterómero GALR2/NPY1 demostró inducir comportamientos de tipo ansiosos en la amígdala, al contrario del efecto provocado por el heteroreceptor en el área de la circunvolución dentada, donde la interacción de los receptores ejerce un rol potenciador de la acción antidepresiva del receptor NPY1 en esta región (Narváez et al., 2016). Por último, este efecto antagónico también fue observado entre dopamina, galanina y el fragmento de galanina (1-15), el cual tiene descrito como receptor el heterómero GALR1/GALR2 que media efectos principalmente pro-depresivos. Se observó que las i.c.v. de galanina en el PVH provocaban un efecto liberador de dopamina en núcleo *accumbens*, lo que presentaba un efecto motivacional en la ingesta alimentaria, contrariamente a los efectos ejercidos por el fragmento de galanina (1-15) en el área tegmental ventral, lo que reveló una relación inversa entre la formación del heterómero y la expresión de dopamina en esta área provocando una disminución de la producción y liberación de dopamina en las terminales neuronales dopaminérgicas del área tegmental ventral (Millón et al., 2019). Estos ejemplos ponen de manifiesto la delicada regulación que presenta el sistema galaninérgico en áreas relacionadas con el desarrollo de la

sintomatología depresiva y la regulación de la ingesta, lo que de acuerdo a nuestra investigación estaría asociado a la propia naturaleza de los receptores de galanina, y las interacciones receptor-receptor, mediante la formación de heterómeros que proporcionarán un patrón de señalización específico de acuerdo a los protómeros y áreas donde se conformen.

En conclusión, desde los ensayos observados en el capítulo uno y de la evidencia obtenida desde el capítulo tres, se desprende la influencia de los diferentes tipos de dietas en las acciones que ejerce galanina. Las dietas ricas en grasas promueven la ingesta de más grasas mediante procesos de retroalimentación positiva, en los que la actividad orexígena mediada por galanina y noradrenalina, potenciada por la acción de encefalina y promovidas por dopamina, provocarán una modificación en las preferencias alimentarias hacia la elección de alimentos con un alto contenido de grasas, principalmente grasas saturadas, lo que promueve la expresión de galanina a nivel hipotalámico y los consecuentes efectos ya mencionados. Este patrón de ingesta puede ser asociado al patrón alimentario occidental, que se caracteriza por el consumo de alimentos altamente procesados, ricos en energía y grasas, y que ha sido indicado como el patrón que representa a las economías desarrolladas y emergentes, que consumen alimentos altamente procesados, ricos en aporte energético pero pobres en nutrientes (Sarris et al., 2015). Así el nexo entre la alimentación y depresión queda de manifiesto cuando se observa que los

patrones occidentales ha sido asociados en diversos estudios con una alta prevalencia en la sintomatología depresiva (Jacka et al., 2011; Ruusunen et al., 2014), y en los que observamos la influencia que ejerce galanina en los centros neuronales que regulan tanto las emociones como la ingesta alimentaria (Figura 10).

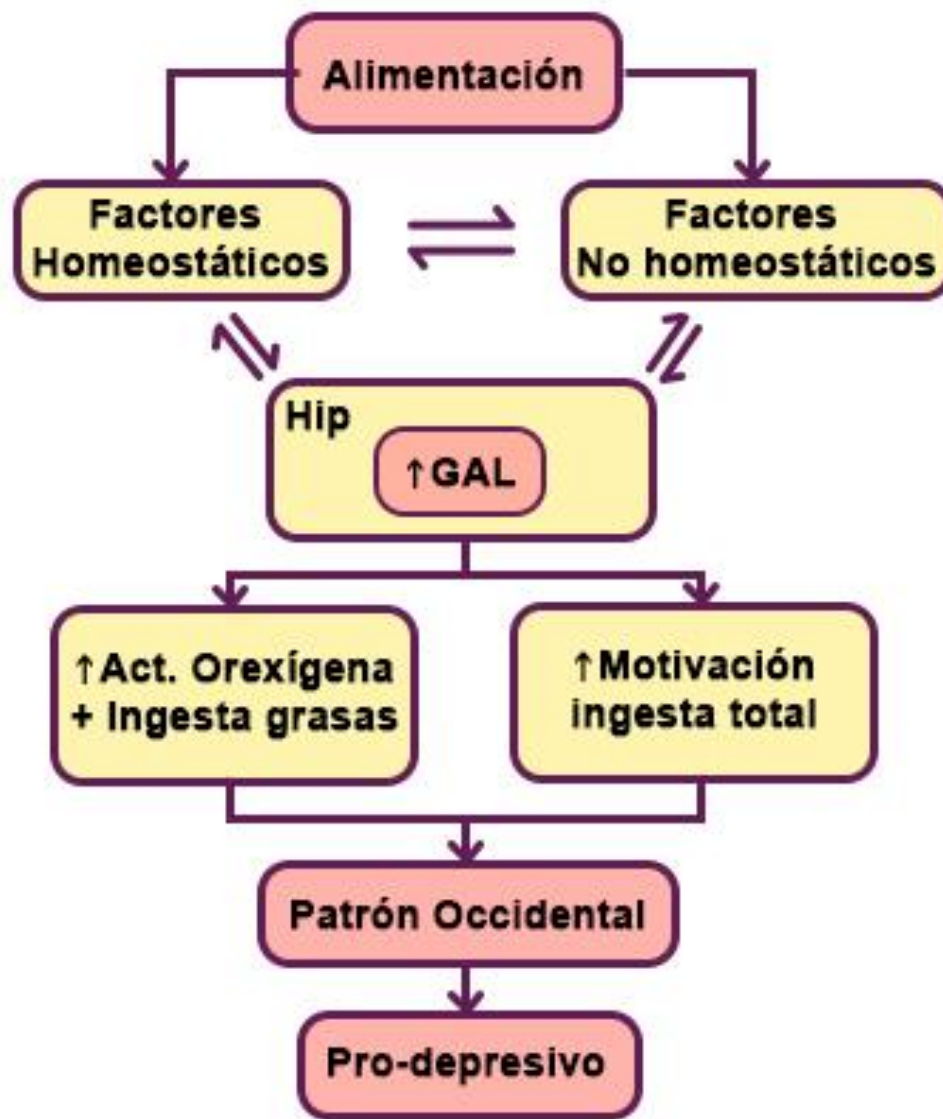


Figura 10: Resumen de la regulación galaninérgica en la alimentación y su efecto en depresión.

La alimentación es un proceso regulado por factores homeostáticos y no homeostáticos que se retroalimentan e influyen en la expresión de galanina y sus receptores a nivel

hipotalámico. Un aumento en los niveles de lípidos originados por la dieta, regularán positivamente la expresión de galanina, la que mediante diferentes acciones orexígenas y motivacionales promoverán un aumento de la ingesta de más grasas. Este patrón de consumo puede ser relacionado con el patrón alimentario occidental, el cual previamente se ha indicado está asociado a un aumento de la prevalencia de la sintomatología depresiva.

CONCLUSIÓN

El neuropéptido galanina desarrolla funciones fisiológicas en el balance energético metabólico, principalmente mediando un efecto orexígeno y motivacional de la ingesta, y modificando las preferencias alimentarias mediante la modulación de neuropéptidos asociados a la regulación de la homeostasis energética (encefalina y neuropeptido Y, entre otros). También participa en procesos psicopatológicos en el desarrollo de síntomas depresivos, orquestando su acción con neurotransmisores monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina y dopamina) clásicamente relacionado con depresión.

Se observó que el efecto promotor de la ingesta de grasas saturadas mediado por galanina, modifican el balance energético-metabólico y motivacional de la ingesta, regulando positivamente al neuropéptido a nivel central, lo que, en base a la evidencia ejerce un efecto inhibitorio en los neuropéptidos monoaminérgicos, que explicarían su acción en depresión. El patrón de ingesta promovido por galanina se relaciona al patrón alimentario occidental, con alimentos altamente procesados altos en grasas saturadas y que ha sido asociado con una alta prevalencia en la sintomatología depresiva. Por lo tanto,

se comprueba la hipótesis: La regulación de la galanina mediada por patrones saludables de alimentación puede influenciar positivamente en la sintomatología depresiva.

BIBLIOGRAFÍA

20210405-Radiografía-de-Alimentación-en-Chile.pdf. (s. f.). Recuperado 22 de noviembre de 2021, de <http://eligevivirsano.gob.cl/wp-content/uploads/2021/04/20210405-Radiografi%CC%81a-de-Alimentacio%CC%81n-en-Chile.pdf>

Agnati, L. F., Zoli, M., Strömberg, I., & Fuxe, K. (1995). Intercellular communication in the brain: Wiring versus volume transmission. *Neuroscience*, 69(3), 711-726. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(95\)00308-6](https://doi.org/10.1016/0306-4522(95)00308-6)

Barson, J. R., Morganstern, I., & Leibowitz, S. F. (2010). Galanin and consummatory behavior: Special relationship with dietary fat, alcohol and circulating lipids. *Experientia Supplementum* (2012), 102, 87-111. https://doi.org/10.1007/978-3-0346-0228-0_8

Barson, J. R., Morganstern, I., & Leibowitz, S. F. (2013). Chapter 147—Galanin. En A. J. Kastin (Ed.), *Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition)* (pp. 1097-1103). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385095-9.00147-0>

Bartfai, T., Fisone, G., & Langel, U. (1992). Galanin and galanin antagonists: Molecular and biochemical perspectives. *Trends in Pharmacological Sciences*, 13(8), 312-317. [https://doi.org/10.1016/0165-6147\(92\)90098-q](https://doi.org/10.1016/0165-6147(92)90098-q)

Berger, A., Lang, R., Moritz, K., Santic, R., Hermann, A., Sperl, W., & Kofler, B. (2004). Galanin receptor subtype GalR2 mediates apoptosis in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Endocrinology*, 145(2), 500-507. <https://doi.org/10.1210/en.2003-0649>

Berridge, K. C., & Kringelbach, M. L. (2013). Neuroscience of affect: Brain mechanisms of pleasure and displeasure. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(3), 294-303. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2013.01.017>

Berthoud, H.-R. (2011). Metabolic and hedonic drives in the neural control of appetite: Who is the boss? *Current Opinion in Neurobiology*, 21(6), 888-896. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.09.004>

Borroto-Escuela, D. O., & Fuxe, K. (2019). Oligomeric Receptor Complexes and Their Allosteric Receptor-Receptor Interactions in the Plasma Membrane Represent a New Biological Principle for Integration of Signals in the CNS. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 12, 230. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2019.00230>

- Borroto-Escuela, D. O., Pita-Rodriguez, M., Fores-Pons, R., Barbancho, M. A., Fuxe, K., & Narváez, M. (2021). Galanin and neuropeptide Y interactions elicit antidepressant activity linked to neuronal precursor cells of the dentate gyrus in the ventral hippocampus. *Journal of Cellular Physiology*, 236(5), 3565-3578. <https://doi.org/10.1002/jcp.30092>
- Chocano-Bedoya, P. O., O'Reilly, E. J., Lucas, M., Mirzaei, F., Okereke, O. I., Fung, T. T., Hu, F. B., & Ascherio, A. (2013). Prospective study on long-term dietary patterns and incident depression in middle-aged and older women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 98(3), 813-820. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.052761>
- Demsie, D. G., Altaye, B. M., Weldekidan, E., Gebremedhin, H., Alema, N. M., Tefera, M. M., & Bantie, A. T. (2020). Galanin Receptors as Drug Target for Novel Antidepressants: Review. *Biologics: Targets & Therapy*, 14, 37-45. <https://doi.org/10.2147/BTT.S240715>
- Díaz-Cabiale, Z., Parrado, C., Vela, C., Razani, H., Coveñas, R., Fuxe, K., & Narváez, J. A. (2005). Role of galanin and galanin(1-15) on central cardiovascular control. *Neuropeptides*, 39(3), 185-190. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2004.12.009>
- Dremencov, E., el Mansari, M., & Blier, P. (2009). Brain norepinephrine system as a target for antidepressant and mood stabilizing medications. *Current Drug Targets*, 10(11), 1061-1068. <https://doi.org/10.2174/138945009789735165>
- Evans, H. F., & Shine, J. (1991). Human galanin: Molecular cloning reveals a unique structure. *Endocrinology*, 129(3), 1682-1684. <https://doi.org/10.1210/endo-129-3-1682>
- Fang, P., Yu, M., Guo, L., Bo, P., Zhang, Z., & Shi, M. (2012). Galanin and its receptors: A novel strategy for appetite control and obesity therapy. *Peptides*, 36(2), 331-339. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2012.05.016>
- Fang, P.-H., Yu, M., Ma, Y.-P., Li, J., Sui, Y.-M., & Shi, M.-Y. (2011). Central nervous system regulation of food intake and energy expenditure: Role of galanin-mediated feeding behavior. *Neuroscience Bulletin*, 27(6), 407-412. <https://doi.org/10.1007/s12264-011-1841-7>
- Firth, J., Marx, W., Dash, S., Carney, R., Teasdale, S. B., Solmi, M., Stubbs, B., Schuch, F. B., Carvalho, A. F., Jacka, F., & Sarris, J. (2019). The Effects of Dietary Improvement on Symptoms of Depression and Anxiety: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Psychosomatic Medicine*, 81(3), 265-280. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000673>
- Flores-Burgess, A., Millón, C., Gago, B., García-Durán, L., Cantero-García, N., Coveñas, R., Narváez, J. A., Fuxe, K., Santín, L., & Díaz-Cabiale, Z. (2019). Galanin (1-15)-fluoxetine interaction in the novel object recognition test. Involvement of 5-HT1A receptors in the prefrontal cortex of the rats. *Neuropharmacology*, 155, 104-112. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.05.023>
- Fuxe, K., & Borroto-Escuela, D. O. (2016). Volume transmission and receptor-receptor interactions in heteroreceptor complexes: Understanding the role of new concepts for brain

communication. *Neural Regeneration Research*, 11(8), 1220-1223.

<https://doi.org/10.4103/1673-5374.189168>

Fuxe, K., Borroto-Escuela, D. O., Romero-Fernandez, W., Tarakanov, A. O., Calvo, F., Garriga, P., Tena, M., Narvaez, M., Millón, C., Parrado, C., Ciruela, F., Agnati, L. F., Narvaéz, J. A., & Diaz Cabiale, Z. (2012). On the existence and function of galanin receptor heteromers in the central nervous system. *Frontiers in Endocrinology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00127>

Gaysinskaya, V. A., Karatayev, O., Chang, G.-Q., & Leibowitz, S. F. (2007). Increased caloric intake after a high-fat preload: Relation to circulating triglycerides and orexigenic peptides. *Physiology & Behavior*, 91(1), 142-153. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.02.002>

GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet (London, England)*, 388(10053), 1545-1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)

Gopalakrishnan, L., Chatterjee, O., Raj, C., Pullimamidi, D., Advani, J., Mahadevan, A., & Keshava Prasad, T. S. (2020). An assembly of galanin-galanin receptor signaling network. *Journal of Cell Communication and Signaling*. <https://doi.org/10.1007/s12079-020-00590-3>

Guía de Práctica Clínica No GES para el Tratamiento de Adolescentes de 10 a 14 años, 2013. (2013). 143.

Gundlach, A. L., & Ryan, P. J. (2013). Chapter 103—Galanin and GALP. En A. J. Kastin (Ed.), *Handbook of Biologically Active Peptides (Second Edition)* (pp. 766-775). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385095-9.00103-2>

Halldorsdottir, T., Piechaczek, C., Soares de Matos, A. P., Czamara, D., Pehl, V., Wagenbuechler, P., Feldmann, L., Quickenstedt-Reinhardt, P., Allgaier, A.-K., Freisleder, F. J., Greimel, E., Kvist, T., Lahti, J., Rääkkönen, K., Rex-Haffner, M., Arnarson, E. Ö., Craighead, W. E., Schulte-Körne, G., & Binder, E. B. (2019). Polygenic Risk: Predicting Depression Outcomes in Clinical and Epidemiological Cohorts of Youths. *The American Journal of Psychiatry*, 176(8), 615-625. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.18091014>

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23, 56-62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>

Haroon, E., Daguanno, A. W., Woolwine, B. J., Goldsmith, D. R., Baer, W. M., Wommack, E. C., Felger, J. C., & Miller, A. H. (2018). Antidepressant treatment resistance is associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 95, 43-49. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.05.026>

Hernández Ruiz, A., García-Villanova, B., Guerra Hernández, E. J., Amiano, P., Azpiri, M., & Molina Montes, E. (2015). Descripción de índices basados en la adhesión al patrón dietético

mediterráneo: Una revisión. *Nutrición Hospitalaria*, 32(5), 1872-1884.
<https://doi.org/10.3305/nh.2015.32.5.9629>

Hernández Ruiz de Eguilaz, M., Martínez de Morentin Aldabe, B., Almiron-Roig, E., Pérez-Diez, S., San Cristóbal Blanco, R., Navas-Carretero, S., & Martínez, J. A. (2018). Influencia multisensorial sobre la conducta alimentaria: Ingesta hedónica. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 65(2), 114-125. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2017.09.008>

Herrera, A. B., Neira-Cofré, M., Raipán-Gómez, P., Riquelme-Lobos, P., & Alaniz, B. E. (2019). Apoyo social percibido y factores sociodemográficos en relación con los síntomas de ansiedad, depresión y estrés en universitarios chilenos. *Revista de Psicopatología y Psicología Clínica*, 24(2), 105-115. <https://doi.org/10.5944/rppc.23676>

Howard, D. M., Adams, M. J., Clarke, T.-K., Hafferty, J. D., Gibson, J., Shiri, M., Coleman, J. R. I., Hagenaars, S. P., Ward, J., Wigmore, E. M., Alloza, C., Shen, X., Barbu, M. C., Xu, E. Y., Whalley, H. C., Marioni, R. E., Porteous, D. J., Davies, G., Deary, I. J., ... McIntosh, A. M. (2019). Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nature neuroscience*, 22(3), 343-352.
<https://doi.org/10.1038/s41593-018-0326-7>

Hu, F. B. (2002). Dietary pattern analysis: A new direction in nutritional epidemiology. *Current Opinion in Lipidology*, 13(1), 3-9. <https://doi.org/10.1097/00041433-200202000-00002>

Jacka, F. N., Mykletun, A., Berk, M., Bjelland, I., & Tell, G. S. (2011). The association between habitual diet quality and the common mental disorders in community-dwelling adults: The Hordaland Health study. *Psychosomatic Medicine*, 73(6), 483-490.
<https://doi.org/10.1097/PSY.0b013e318222831a>

Juhász, G., Hullam, G., Eszlari, N., Gonda, X., Antal, P., Anderson, I. M., Hökfelt, T. G. M., Deakin, J. F. W., & Bagdy, G. (2014). Brain galanin system genes interact with life stresses in depression-related phenotypes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(16), E1666-E1673.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1403649111>

Klein, M. O., Battagello, D. S., Cardoso, A. R., Hauser, D. N., Bittencourt, J. C., & Correa, R. G. (2019). Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 39(1), 31-59. <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0632-3>

Krasnow, S. M., Hohmann, J. G., Gragerov, A., Clifton, D. K., & Steiner, R. A. (2004). Analysis of the contribution of galanin receptors 1 and 2 to the central actions of galanin-like peptide. *Neuroendocrinology*, 79(5), 268-277. <https://doi.org/10.1159/000079632>

Kuteeva, E., Wardi, T., Lundström, L., Sollenberg, U., Langel, Ü., Hökfelt, T., & Ögren, S. O. (2008). Differential Role of Galanin Receptors in the Regulation of Depression-Like Behavior and Monoamine/Stress-Related Genes at the Cell Body Level. *Neuropsychopharmacology*, 33(11), 2573-2585. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301660>

- Kyrkouli, S. E., Stanley, B. G., Hutchinson, R., Seirafi, R. D., & Leibowitz, S. F. (1990). Peptide-amine interactions in the hypothalamic paraventricular nucleus: Analysis of galanin and neuropeptide Y in relation to feeding. *Brain Research*, 521(1-2), 185-191. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)91541-n](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)91541-n)
- Kyrkouli, S. E., Strubbe, J. H., & Scheurink, A. J. W. (2006). Galanin in the PVN increases nutrient intake and changes peripheral hormone levels in the rat. *Physiology & Behavior*, 89(1), 103-109. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.009>
- Lang, R., Gundlach, A. L., & Kofler, B. (2007). The galanin peptide family: Receptor pharmacology, pleiotropic biological actions, and implications in health and disease. *Pharmacology & Therapeutics*, 115(2), 177-207. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.05.009>
- Laque, A., Yu, S., Qualls-Creekmore, E., Gettys, S., Schwartzenburg, C., Bui, K., Rhodes, C., Berthoud, H.-R., Morrison, C. D., Richards, B. K., & Münzberg, H. (2015). Leptin modulates nutrient reward via inhibitory galanin action on orexin neurons. *Molecular Metabolism*, 4(10), 706-717. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.07.002>
- Lassale, C., Batty, G. D., Baghdadli, A., Jacka, F., Sánchez-Villegas, A., Kivimäki, M., & Akbaraly, T. (2019). Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Molecular Psychiatry*, 24(7), 965-986. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0237-8>
- Lawrence, C., & Fraley, G. S. (2011). Galanin-like peptide (GALP) is a hypothalamic regulator of energy homeostasis and reproduction. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(1), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2010.06.001>
- Leidmaa, E., Gazea, M., Patchev, A. V., Pissioti, A., Christian Gassen, N., Kimura, M., Liposits, Z., Kallo, I., & Almeida, O. F. X. (2020). Blunted leptin sensitivity during hedonic overeating can be reinstated by activating galanin 2 receptors (Gal2R) in the lateral hypothalamus. *Acta Physiologica (Oxford, England)*, 228(2), e13345. <https://doi.org/10.1111/apha.13345>
- Li, Y., Lv, M.-R., Wei, Y.-J., Sun, L., Zhang, J.-X., Zhang, H.-G., & Li, B. (2017). Dietary patterns and depression risk: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, 253, 373-382. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.020>
- Lundkvist, J., Land, T., Kahl, U., Bedecs, K., & Bartfai, T. (1995). CDNA sequence, ligand binding, and regulation of galanin/GMAP in mouse brain. *Neuroscience Letters*, 200(2), 121-124. [https://doi.org/10.1016/0304-3940\(95\)12094-K](https://doi.org/10.1016/0304-3940(95)12094-K)
- Marcos, P., & Coveñas, R. (2021). Neuropeptidergic Control of Feeding: Focus on the Galanin Family of Peptides. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5). <https://doi.org/10.3390/ijms22052544>

Millón, C., Flores-Burgess, A., Gago, B., Alén, F., Orio, L., García-Durán, L., Narváez, J. A., Fuxe, K., Santín, L., & Díaz-Cabiale, Z. (2019). Role of the galanin N-terminal fragment (1-15) in anhedonia: Involvement of the dopaminergic mesolimbic system. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 33(6), 737-747.
<https://doi.org/10.1177/0269881119844188>

Millón, C., Flores-Burgess, A., Narváez, M., Borroto-Escuela, D. O., Gago, B., Santín, L., Castilla-Ortega, E., Narváez, J. Á., Fuxe, K., & Díaz-Cabiale, Z. (2017). The neuropeptides Galanin and Galanin(1-15) in depression-like behaviours. *Neuropeptides*, 64, 39-45.
<https://doi.org/10.1016/j.npep.2017.01.004>

Millón, C., Flores-Burgess, A., Narváez, M., Borroto-Escuela, D. O., Santín, L., Parrado, C., Narváez, J. A., Fuxe, K., & Díaz-Cabiale, Z. (2015). A Role for Galanin N-Terminal Fragment (1–15) in Anxiety- and Depression-Related Behaviors in Rats. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(3). <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyu064>

Murck, H., Held, K., Ziegenbein, M., Künzel, H., Holsboer, F., & Steiger, A. (2004). Intravenous administration of the neuropeptide galanin has fast antidepressant efficacy and affects the sleep EEG. *Psychoneuroendocrinology*, 29(9), 1205-1211.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.02.006>

Narváez, M., Borroto-Escuela, D. O., Millón, C., Gago, B., Flores-Burgess, A., Santín, L., Fuxe, K., Narváez, J. A., & Díaz-Cabiale, Z. (2016). Galanin receptor 2-neuropeptide Y Y1 receptor interactions in the dentate gyrus are related with antidepressant-like effects. *Brain Structure & Function*, 221(8), 4129-4139. <https://doi.org/10.1007/s00429-015-1153-1>

Ogren, S. O., Razani, H., Elvander-Tottie, E., & Kehr, J. (2007). The neuropeptide galanin as an in vivo modulator of brain 5-HT1A receptors: Possible relevance for affective disorders. *Physiology & Behavior*, 92(1-2), 172-179. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.022>

Oliveira Volpe, C. M., Vaz, T., Rocha-Silva, F., Villar-Delfino, P. H., & Nogueira-Machado, J. A. (2020). Is Galanin a Promising Therapeutic Resource for Neural and Nonneural Diseases? *Current Drug Targets*, 21(9), 922-929. <https://doi.org/10.2174/1389450121666200225112055>

OMS | Plan de acción sobre salud mental 2013-2020. (s. f.). WHO; World Health Organization. Recuperado 8 de octubre de 2020, de
https://www.who.int/mental_health/publications/action_plan/es/

Pan, X., Chen, L., Xu, W., Bao, S., Wang, J., Cui, X., Gao, S., Liu, K., Avasthi, S., Zhang, M., & Chen, R. (2021). Activation of monoaminergic system contributes to the antidepressant- and anxiolytic-like effects of J147. *Behavioural Brain Research*, 411, 113374.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113374>

Penner-Goeke, S., & Binder, E. B. (2019). Epigenetics and depression. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(4), 397-405. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.4/ebinder>

- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001). Stages of Sleep. *Neuroscience. 2nd Edition*.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10996/>
- Quispe, L. E. C. (2016). Fisiología del apetito y el hambre. *Enfermería Investiga: Investigación, Vinculación, Docencia y Gestión*, 1(3 (Enfermería Investiga)), 117-124.
- Ramón Arbués, E., Martínez Abadía, B., Granada López, J. M., Echániz Serrano, E., Pellicer García, B., Juárez Vela, R., Guerrero Portillo, S., Sáez Guinoa, M., Ramón Arbués, E., Martínez Abadía, B., Granada López, J. M., Echániz Serrano, E., Pellicer García, B., Juárez Vela, R., Guerrero Portillo, S., & Sáez Guinoa, M. (2019). Conducta alimentaria y su relación con el estrés, la ansiedad, la depresión y el insomnio en estudiantes universitarios. *Nutrición Hospitalaria*, 36(6), 1339-1345. <https://doi.org/10.20960/nh.02641>
- Rapallo, R. y R. (2019). *Nuevos patrones alimentarios, más desafíos para los sistemas alimentarios: Documento N°11, 2030 – Alimentación, agricultura y desarrollo rural en América Latina y el Caribe*. FAO. <https://www.fao.org/documents/card/es/c/ca5449es/>
- Ruusunen, A., Lehto, S. M., Mursu, J., Tolmunen, T., Tuomainen, T.-P., Kauhanen, J., & Voutilainen, S. (2014). Dietary patterns are associated with the prevalence of elevated depressive symptoms and the risk of getting a hospital discharge diagnosis of depression in middle-aged or older Finnish men. *Journal of Affective Disorders*, 159, 1-6.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.01.020>
- Sahu, A., Gopalakrishnan, L., Gaur, N., Chatterjee, O., Mol, P., Modi, P. K., Dagamajalu, S., Advani, J., Jain, S., & Keshava Prasad, T. S. (2018). The 5-Hydroxytryptamine signaling map: An overview of serotonin-serotonin receptor mediated signaling network. *Journal of Cell Communication and Signaling*, 12(4), 731-735. <https://doi.org/10.1007/s12079-018-0482-2>
- Salomon, R. M., & Cowan, R. L. (2013). Oscillatory Serotonin Function in Depression. *Synapse (New York, N.Y.)*, 67(11), 801-820. <https://doi.org/10.1002/syn.21675>
- Sarris, J., Logan, A. C., Akbaraly, T. N., Amminger, G. P., Balanzá-Martínez, V., Freeman, M. P., Hibbeln, J., Matsuoka, Y., Mischoulon, D., Mizoue, T., Nanri, A., Nishi, D., Ramsey, D., Rucklidge, J. J., Sanchez-Villegas, A., Scholey, A., Su, K.-P., Jacka, F. N., & International Society for Nutritional Psychiatry Research. (2015). Nutritional medicine as mainstream in psychiatry. *The Lancet. Psychiatry*, 2(3), 271-274. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)00051-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)00051-0)
- Van Bokhoven, P., Oomen, C. A., Hoogendijk, W. J. G., Smit, A. B., Lucassen, P. J., & Spijker, S. (2011). Reduction in hippocampal neurogenesis after social defeat is long-lasting and responsive to late antidepressant treatment. *The European Journal of Neuroscience*, 33(10), 1833-1840. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2011.07668.x>
- Vila-Porcile, E., Xu, Z.-Q. D., Mailly, P., Nagy, F., Calas, A., Hökfelt, T., & Landry, M. (2009). Dendritic synthesis and release of the neuropeptide galanin: Morphological evidence from

studies on rat locus coeruleus neurons. *The Journal of Comparative Neurology*, 516(3), 199-212. <https://doi.org/10.1002/cne.22105>

Wang, Y.-J., Yang, Y.-T., Li, H., Liu, P.-Z., Wang, C.-Y., & Xu, Z.-Q. D. (2014). Plasma galanin is a biomarker for severity of major depressive disorder. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 48(2), 109-119. <https://doi.org/10.2190/PM.48.2.d>

Webling, K. E. B., Runesson, J., Bartfai, T., & Langel, U. (2012). Galanin receptors and ligands. *Frontiers in Endocrinology*, 3, 146. <https://doi.org/10.3389/fendo.2012.00146>

Wodowska, J., & Ciosek, J. (2015). [Galanin-like peptide (GALP): Localization, receptors and biological function]. *Postepy Higieny I Medycyny Doswiadczalnej (Online)*, 69, 1067-1076.

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>