

TRABAJO DE FIN DE GRADO

GRADO EN MEDICINA

PROPIEDADES ADICTIVAS DE
LA SACAROSA

REVISIÓN SISTEMÁTICA

AUTOR: PEDRO ENRIQUE NAVARRO LÓPEZ DE TERUEL

TUTOR: FRANCISCO ELISEO OLUCHA BORDONAU

UNIDAD PREDEPARTAMENTAL DE MEDICINA



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSITAT JAUME I

CASTELLÓN, 2019

ÍNDICE

AUTORIZACIÓN DEL TUTOR	4
AGRADECIMIENTOS	5
ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
RESUMEN	7
ABSTRACT	8
EXTENDED SUMMARY	9
INTRODUCCIÓN	12
ANTECEDENTES	12
JUSTIFICACIÓN	17
HIPÓTESIS	17
OBJETIVOS	18
PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN	18
MÉTODOS	19
PROTOCOLO Y REGISTRO	19
CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	19
FUENTES DE INFORMACIÓN	21
BÚSQUEDA	22
SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS	24
PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS	27
LISTA DE DATOS	27
RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES	28
MEDIDAS DE RESUMEN	28
EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA	29
SÍNTESIS DE RESULTADOS	31

RIESGO DE SESGO ENTRE LOS ESTUDIOS	31
RESULTADOS	32
ESTUDIOS SELECCIONADOS	32
CARACTERÍSTICAS, RESULTADOS Y RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS	33
RIESGO DE SESGO ENTRE LOS ESTUDIOS	58
SÍNTESIS DE RESULTADOS	58
DISCUSIÓN	63
RESUMEN DE LA EVIDENCIA	63
LIMITACIONES	67
CONCLUSIONES	69
BIBLIOGRAFÍA	70
ANEXOS	75
ANEXO 1: PRISMA	75
ANEXO 2: SYRCLE's ROB	76
ANEXO 3: QATRS	77



TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

TÍTULO del TFG:

PROPIEDADES ADICTIVAS DE LA SACAROSA

ALUMNO/A: PEDRO ENRIQUE NAVARRO LÓPEZ DE TERUEL

DNI: 23308044M

PROFESOR/A TUTOR/A:

FRANCISCO E. OLUCHA BORDONAU

Fdo (Tutor/a):

COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):

Fdo (CoTutor/a interno):

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por su inagotable e incondicional apoyo, en momentos críticos y decisivos, capaces de saturar a cualquiera. Siempre agradecido.

Al Dr. Olucha, por su apoyo continuo en este proyecto, con tutorías presenciales y aportaciones en forma de apuntes, imágenes y artículos para la revisión.

ABREVIATURAS

Términos especiales y abreviaturas:

- PLC: Preferencia de lugar condicionada.
- NTPP: Núcleo tegmental pedúnculo-pontino.
- PPTN: Pedunculo pontine tegmental nucleus.
- VPMpc: porción parvocelular del núcleo ventral posteromedial del tálamo.
- NA: Núcleo accumbens.

RESUMEN

RESUMEN

INTRODUCCIÓN:

Las dietas hipercalóricas están relacionadas con estados premórbidos, como la obesidad y el síndrome metabólico. Estos son causantes de gran diversidad de patología cardiovascular y metabólica. Las propiedades de recompensa neurológicas inducidas por la sacarosa, podrían ser causantes en gran medida, de estos patrones de conducta alimenticios.

OBJETIVOS:

Demostrar las propiedades adictivas de la sacarosa, en un modelo animal de preferencia de lugar condicionado por esta sustancia. Si los animales tienden a permanecer más tiempo en el lugar que relacionan con la sustancia, se demostrarán las propiedades adictivas del azúcar, como modelo de condicionamiento pavloviano. El objetivo final es limitar el consumo excesivo en dietas hipercalóricas.

MÉTODOS:

Se realiza una revisión de artículos en las bases de datos de Web Of Science, Scopus y PubMed principalmente. Se criban 49 artículos, de los cuales finalmente son analizados 12. Los resultados del análisis se exponen en tablas resumen. Se muestran las principales conclusiones en una síntesis final.

RESULTADOS:

Se analizan los 12 artículos seleccionados. Estos estudios muestran, que los animales tienen una preferencia de lugar condicionada por la sacarosa, ya sea como objetivo primario en los grupos de intervención, o en los grupos control.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN:

La sacarosa tiene propiedades adictivas, demostrables en modelos animales de experimentación basados en la preferencia de lugar condicionada. Este patrón de conducta, se deriva de un proceso básico neuro-fisiológico, extrapolable al comportamiento humano. Su estudio en mayor profundidad, aumentaría la comprensión, para encontrar terapias dirigidas a la limitación de la alimentación excesiva.

PALABRAS CLAVE:

Sacarosa, adicción, recompensa, abstinencia, preferencia de lugar condicionada, animal.

ABSTRACT

INTRODUCTION:

Hypercaloric diets are associated with premorbid states such as obesity and the metabolic syndrome. These processes are the source of a great variety of cardiovascular and metabolic pathologies. To a large extent, the properties of neurological reward generated by sucrose, could be the origin of those eating behaviour patterns.

AIMS:

The aim of this work is to prove the addictive properties of sucrose in an animal model of conditioned place preference. This model is based on the tendency of addicted animals in the places associated with addictive compounds. Thus, the addictive properties of sugar may be assessed as a pavlovian conditioning prototype. The final aim is to limit excessive consumption of hypercaloric food.

METHODS:

Primarily, a review on the articles from Web Of Science database, Scopus and PubMed is made. After that, 49 articles were selected and 12 of them were finally studied. The results of the analysis are described in the summary tables. The main conclusions are showed in a final synthesis.

RESULTS:

The 12 selected articles are analysed show that animals tend to choose the place conditioned by the sucrose, either as a primary objective, in the intervention or in the control groups.

DISCUSSION AND CONCLUSION:

The sucrose contains addictive properties proved in an experimental animal model conditioned place preference. This behavioural pattern arises from a basic neurophysiologic feature, analogous in the human behaviour. Based on these conclusions future research in the filed may help in looking for therapies aimed at limiting the disproportionate nourishment.

KEY WORDS:

Sucrose, addiction, reward, abstinence, conditioned place preference, animal.

EXTENDED SUMMARY

INTRODUCTION:

Hypercaloric diets are associated with premorbid states such as obesity and the metabolic syndrome.

According to the WHO, the metabolic syndrome predominance exceeds the 30% of the population in some developed countries, estimating a 20% of the global population. However, in spite of the abundant literature in the field, it is still a complex problem which has not been deeply studied. Obesity plays a crucial role in connection with the metabolic syndrome. In the first place, changes in daily life habits should be made. Besides, there should be an only medical treatment when measures had been previously taken unsatisfactory. Losing weight is decisive in the process of dealing with the metabolic syndrome. Both obesity and the metabolic syndrome are the origin of cardiovascular and metabolic pathologies.

To a large extent, the properties of neurological reward of simple carbs, such as the one found in the sucrose (common sugar), could be the origin of these eating behaviour patterns. The neuro-biological reward/reinforcement generated by these substances, is identified as a subjective feeling of the palatability, which can activate the excessive consumption of highly savoury and caloric food.

AIMS:

The main aim is to prove that the neurological reward effects generated by sugar are responsible for the excessive consumption of certain food products in hypercaloric diets, motivating pre-pathological states.

Thus, the recognition of this addictive effect would increase, in the interest of limiting the obsessive consumption of highly savoury food, like the ones which contain substantial amounts of sucrose.

In this study, the addictive property of sucrose in animal prototypes (analogous in the human behaviour) is presented. In pursuance of reaching the main aim, the available scientific evidence in experimental studies with preferable animal sucrose directed conditioned place preference is reviewed.

If the examined animals spent more time in places associated with sucrose source, then, it will be assumed that this substance produces rewarding effects. Therefore, sucrose will be considered as the origin of addictive patterns.

METHODS:

Primarily, a review on the articles from Web of Science database, Scopus and PubMed is made. In favour of finding articles with relevant results in different databases, the Web Of Science search engine is employed.

As eligibility criteria, full and original text available articles are selected, considering the Universitat Jaume I library resources; basic experimental research studies in animals with a paradigm of conditioned place preference that include evidence about the intrinsic and addictive properties of sucrose, either in English or Spanish. Any chapter from a book, press articles, conference minutes or prior systematic reviews will be excluded.

After concluding the research, 49 articles were found and applying the eligibility criteria 12 of them were finally subject of analysis. In pursuance of integrating the results of the analysis, the main characteristics of each study were included in several summary tables. They also included the evidence quality values, which had been graded using 2 specific scales for reviews on experimental studies in animals (CAMARADES and QARTS). Likewise, the risk of bias for each study is assessed, which was show in different sections according to SYRCLE's Risk of Bias tool.

Finally, in a concluding synthesis, the major results and conclusions after the analysis of the studies were shown.

RESULTS:

The 12 selected articles were analysed. These studies showed that animals had a tendency to a conditioned place by the sucrose, either as a primary objective, in the intervention or in the control groups. These results were reported in species as evolutively distanced as rodents and planarians. A conditioned place preference by sucrose and fructose as well.

The sense of conditioned place preference by sucrose can increase by the presence of nicotine. The pedunculopontine tegmental nucleus (PPTN) in the brainstem plays a central role in the cholinergic, opioid, dopaminergic and serotonergic effects of conditioned place preference to sucrose. When the PPTN nucleus is manipulated, then alterations in the conditioned place preference to sucrose is obtained and these alterations were found after the drug administration in animals under experimentation. Furthermore, it was also found in rats an alteration in the conditioned place preference according to the immunologic status. More specifically, in line with the lipopolysaccharide concentration and IL-1 β .

DISCUSSION AND CONCLUSION:

Sucrose contains addictive properties proved in an experimental animal model conditioned place preference. The conditioned place preference by sucrose can be characterised as a pavlovian standard response, considering that the positive reward stimulus, the sugar consumption, can induce a conditioned place preference in experimental animals.

A conditioned place preference is found in rats and planarians, which shows that reward effects, reinforcement and sugar abstinence are noticed in all species to a large extent; that is, the underlying mechanisms to the sugar reinforcing effectiveness are highly maintained.

Despite the fact that there is a wide and indisputable diversity among the different animal species, the neuro-biological, instinctive and fundamental basis are common to all of them. Therefore, these results could be extrapolated to the human behaviour. If attention is paid to the addictive value of the sucrose, then therapies based on balanced diets can be designed to reduce the sucrose capacity to induce addiction and lead to metabolic syndrome.

Essentially, this review is limited because its only aim is to find scientific evidence to the hypothesis, in studies which include an experimental prototype of conditioned place preference. These criteria exclude the rest of the immeasurable scientific evidence, which can contribute with information, so as to corroborate the addictive properties of sucrose, without the conditioned place preference paradigm. Moreover, even if the articles chosen include most of the available information about the contemplated hypothesis, it is impossible to deny the existence of studies that contribute with their evidences concerning the addictive properties of sucrose.

The theory of the addiction caused by sucrose has been addressed by an extensive amount of studies. In fact, most of them, consider the hypothesis as a valid premise to prove other theories that imply other substances.

INTRODUCCIÓN

Una de las principales causas de la obesidad y el síndrome metabólico, es la condición neural que induce a un consumo casi compulsivo de sustancias de alto poder calórico. Las propiedades adictivas de sustancias como la sacarosa, podrían mediar este efecto. A lo largo de este trabajo se hará una búsqueda sistemática que analice este aspecto concreto. Para la elaboración del presente trabajo, se han seguido los criterios de la declaración PRISMA (Anexo 1), basándose en su mismo formato como guía.

ANTECEDENTES

El **síndrome metabólico** se define como un conjunto de alteraciones orgánicas que ocurren de forma simultánea: glucosa en sangre elevada, hipertensión arterial, exceso de grasa alrededor de la cintura, niveles de colesterol HDL disminuidos y de triglicéridos elevados. Estas alteraciones en el metabolismo crean un estado protrombótico y proinflamatorio (1), que actúan como factores de riesgo en patologías cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (2–4). La asociación de alteraciones metabólicas aumenta en torno a 2-3 veces la prevalencia de las patologías cardiovasculares y 5 veces aproximadamente la prevalencia de diabetes tipo II. El síndrome metabólico se correlaciona con otras enfermedades de la sociedad actual como depresión (5), apnea del sueño (6), reflujo gastroesofágico (7), dermatitis seborreica (8), patología biliar (9), problemas de fertilidad (10), artrosis (11), incluso algunas formas de cáncer (12), incrementando todo ello la morbimortalidad poblacional.

Este síndrome está muy relacionado con los hábitos de países económicamente desarrollados, convirtiéndose en uno de los principales problemas de salud pública del siglo XXI en todo el mundo. No sólo es un problema de salud, sino que podría desequilibrar completamente los presupuestos sanitarios de muchos países desarrollados o en vías de desarrollo.

Según la definición de la OMS, su prevalencia llega a superar el 30 % de la población adulta en algunos países ricos. Se estima una prevalencia de aproximadamente el 20 % en la población mundial (13). Sin embargo, a pesar de las investigaciones realizadas, sigue siendo un problema complejo y poco estudiado.

Aunque la etiología exacta de la asociación de síntomas que conduce al síndrome metabólico no está clara, se sabe que existe una compleja interacción de factores hereditarios y ambientales.

Entre estos últimos se encuentra la obesidad central/abdominal, sedentarismo, dietas hipercalóricas ricas en grasas y carbohidratos y tabaquismo entre otros, los cuales influirán sobre el metabolismo del tejido adiposo y sistema inmunitario a través de numerosas cascadas metabólicas (14). La predisposición genética es un agente no modificable en la actualidad, pero hay factores ambientales que sí son susceptibles de cambio, modificando hábitos y costumbres.

Se ha mostrado que la **obesidad** juega un papel preponderante en relación al síndrome metabólico, y que en primer lugar deberían realizarse modificaciones en el estilo de vida, y solamente utilizar el tratamiento médico cuando las medidas anteriores sean insuficientes. La pérdida de peso cobra esencial importancia en el manejo del síndrome metabólico. Una adecuada actividad física que aumente las pérdidas energéticas, y la reducción de la ingesta calórica, con una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, así como de hidratos de carbono simples (azúcares), se comportaría como factor protector. También lo sería la ingesta de frutas, verduras y cereales. La dieta mediterránea sigue estos patrones alimenticios, y tiene un efecto positivo, al proteger frente al síndrome metabólico (15).

El síndrome metabólico también se vincula a la **resistencia a la insulina**, de modo que, si existe este factor, se acumula un exceso de glucosa en la sangre, que a su vez incrementa la producción de insulina. Este factor convierte el proceso en un bucle patológico, que prepara el escenario para la aparición de la enfermedad.

Se conoce bien el hecho de que las dietas con bajo contenido en carbohidratos pueden mejorar la sensibilidad a insulina y controlar la presión arterial, reduciendo así el riesgo cardiovascular (16), aunque existe controversia cuando se comparan dietas bajas en carbohidratos con dietas bajas en grasas, en cuanto al control metabólico (14).

Con todo ello, se deduce que la ingesta excesiva de hidratos de carbono está estrechamente relacionada con el síndrome metabólico y que es uno de sus principales factores etiológicos.

El hábito de la dieta hipercalórica está influido por numerosas conductas y factores bio-psico- sociales que interaccionan entre sí. A ello contribuye la palatabilidad de ciertos alimentos, que puede llevar a excesos en la ingesta.

Los carbohidratos, en concreto los oligosacáridos como la **sacarosa** (azúcar común), han sido considerados tradicionalmente como un importante agente palatable, es decir, de sabor agradable, que aumenta el placer por la comida y que además proporciona energía rápida y digestible.

Se podría explicar biológica y evolutivamente que los alimentos que aportan más energía, estimulan mayormente los centros neurales de recompensa, como respuesta positiva a la supervivencia. De forma que en ciertas condiciones pueden crearse conductas excesivamente retroalimentadas por estos, creándose patrones adictivos. En estos centros de recompensa están implicados receptores opioides, serotonina, dopamina y endorfinas que dan lugar a efectos sedantes y placenteros, como es en el caso del consumo de sacarosa (17,18).

Existen numerosos estudios en el ámbito de la investigación básica-experimental, que confirman estos hechos en diversos seres vivos. Estos realizados con el objetivo de entender los procesos biológicos implicados en el consumo de determinados alimentos, que, a su vez, pueden llegar a producir las diversas predisposiciones patológicas comentadas anteriormente.

En la transducción neuroquímica del gusto, cuando los productos químicos son solubles, en la lengua se difunden a través de los poros gustativos e interaccionan con los receptores de las microvellosidades apicales de las células receptoras, que quedan expuestas a su contacto. La interacción del estímulo químico con la célula receptora gustativa, se traduce en una despolarización o hiperpolarización de sus microvellosidades. Cuando esta despolarización es de suficiente magnitud, provoca la generación de un potencial de acción en las células receptoras del gusto, que a su vez produce un aumento del Ca^{+2} intracelular por liberación de los depósitos internos, o por la activación de los canales de calcio dependientes de voltaje de la membrana basolateral de estas células. Esta liberación de Ca^{+2} conduce a la salida de transmisores químicos en la sinapsis aferente, que, a su vez, origina un potencial de acción en la fibra aferente (19).

Las fibras aferentes de las neuronas gustativas de primer orden, que inervan las papilas gustativas orofaríngeas, viajan por los nervios facial (VII par craneal), glossofaríngeo (IX par craneal) y vago (X par craneal). Los cuerpos neuronales de las fibras del nervio facial, se encuentran en el ganglio geniculado, las del IX y el X par craneal se encuentran en el ganglio inferior del correspondiente par (ganglios petroso y nodoso respectivamente). Las prolongaciones centrales de las neuronas ganglionares se incorporan al fascículo solitario, siguiendo un trayecto en sentido caudal, y terminan en las células del núcleo del tracto solitario (19).

Las neuronas gustativas de segundo orden del núcleo del tracto solitario, ascienden asociados al "haz central de la calota" y terminan en la "porción parvocelular del núcleo ventral posteromedial del tálamo" (VPMpc), mediales a la representación de la cabeza.

Los axones de las neuronas del VPMpc viajan a través del brazo posterior de la cápsula interna ipsolateral, para finalizar en la porción interna del “opérculo frontal” y en la “corteza insular anterior”, así como en la prolongación rostral del “área 3b de Brodmann” sobre la convexidad lateral de la circunvolución poscentral. Esta vía (núcleo solitario → VPMpc → corteza) es la responsable de la discriminación en el gusto (19). Estas vías neurológicas se muestran en la figura 1.

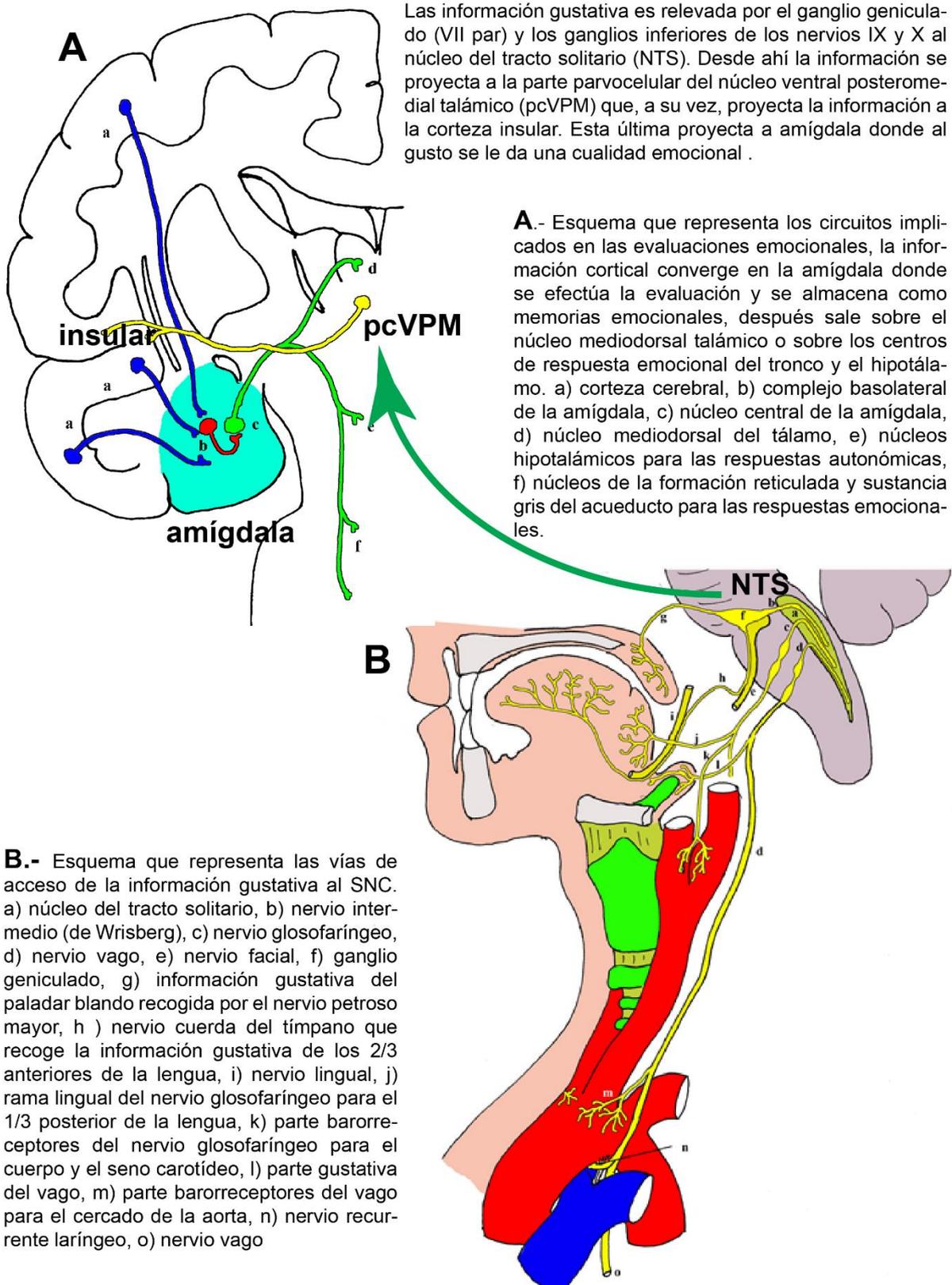


FIGURA 1. Vías neurológicas gustatorias.

Existe otra región cortical que elabora la información gustativa, la “corteza orbitofrontal posterolateral” recibe impulsos procedentes de la corteza gustativa primaria y actúa como punto de integración para las señales gustativas, olfatorias, y visuales asociadas a la ingesta de comida (20). Esta área participa en la percepción del sabor, la satisfacción producida por la comida y el control de la alimentación.

Asimismo, se han descrito células que reaccionan al gusto en la amígdala y en el hipotálamo de los primates, aunque estas células no responden exclusivamente a dichos estímulos, y no se conocen del todo sus vías de conexión ni su cometido en el comportamiento mediado por estos aspectos. La amígdala basolateral y la corteza insular gustativa, interactúan funcionalmente durante la expresión de la neofobia del gusto, entendida como miedo o fobia incontrolable e injustificada, conscientemente, hacia cosas o experiencias nuevas (21).

Aunque el núcleo accumbens no se incluye clásicamente como parte de la vía gustativa, datos experimentales sugieren que esta suposición puede necesitar una revisión (22). La razón es que se han identificado un grupo de neuronas en el NA, independientes de la palatabilidad, que codifican información sensorial relacionada con las concentraciones de sacarosa. Estos datos muestran que las neuronas en el NA no solo rastrean la información de palatabilidad, sino que también reciben y transmiten información gustativa relevante para la alimentación. La información gustativa puede provenir de neuronas que responden a la sacarosa en el núcleo parabraquial en ratas que, de manera preferencial, envían entradas al NA y a la amígdala (23). Además, la estimulación eléctrica del NA suprimió las respuestas provocadas por el gusto del núcleo parabraquial (23), lo que sugiere un bucle núcleo parabraquial – NA, que puede modular recíprocamente el sabor de la sacarosa.

La información de uso también puede llegar al NA a través de proyecciones de la corteza prefrontal medial (24), un área involucrada en la codificación del gusto (25). También se ha observado que la subpoblación de neuronas del NA, que discrimina las concentraciones de sacarosa, utiliza un código de sincronía (22). Por lo tanto, las neuronas del NA no solo procesan la información de palatabilidad, sino que también contiene información sobre la concentración o intensidad de sacarosa.

Las señales auditivas que se asocian experimentalmente a la disponibilidad de la sacarosa, modulan su palatabilidad y la ingesta de calorías de manera dependiente de la tarea, y tienen correlatos neurales en el NA. Estos hallazgos muestran que las señales exteroceptivas asociadas con la alimentación pueden mejorar las respuestas hedónicas oromotoras positivas, provocadas por la palatabilidad de la sacarosa (22).

Las áreas del cerebro que otorgan una sensación (por ejemplo, la dulzura) con un valor hedónico (placer o gusto), generalmente se identifican por su capacidad para mejorar el gusto por las recompensas sensoriales cuando se estimulan (26). Las áreas que actualmente se cree que contienen "puntos calientes hedónicos", incluyen tanto el cuerpo estriado ventral como el pálido ventral (27), el tronco encefálico y la corteza frontal. Algunas de estas mismas áreas también son importantes para dotar una sensación de valor motivacional. La naturaleza de la estimulación es importante. Por lo tanto, hay áreas dentro del cuerpo estriado ventral que evocan el gusto y el deseo cuando son activados por los opioides, pero solo cuando la dopamina lo activa (28).

En el globo pálido ventral, la estimulación de los receptores opioides mu genera un aumento tanto en el "gusto", como en el "deseo" de recompensa de alimentos.

El núcleo central de la amígdala se considera tradicionalmente como parte de la ruta del gusto, y se ha propuesto que regula los aspectos emocionales de la ingesta de alimentos (29).

JUSTIFICACIÓN

Se plantea en este estudio el carácter adictivo de la sacarosa en modelos animales (extrapolable, por tanto, al comportamiento humano), el cual podría ser responsable de los patrones compulsivos de abuso de esta sustancia.

Se escoge un modelo experimental de preferencia de lugar condicionada (PLC) como forma de condicionamiento pavloviano, usado para medir los efectos motivacionales a la sacarosa. El modelo de PLC consiste en calcular el tiempo que un animal pasa en un área que asocia a un estímulo, pudiéndose inferir experimentalmente el gusto o aversión que se experimenta en ella. Este podría ser útil para reflejar de forma evidente e intuitiva los patrones de conducta adictivos producidos por la sacarosa en animales. Se intenta evitar cualquier estímulo en el animal que no sea el que se tiene como objeto de estudio, de esta manera impedimos los posibles sesgos.

HIPÓTESIS

Por todo ello, se plantea la **hipótesis** de si la sacarosa tiene propiedades adictivas demostrables en un modelo animal de PLC. Para ello, se realizará una revisión sistemática de los artículos de mayor evidencia disponibles en este ámbito.

OBJETIVOS

El objetivo principal es demostrar que son los efectos de recompensa neurológicos inducidos por el azúcar, los responsables en gran medida, del consumo excesivo de ciertos alimentos en dietas hipercalóricas, provocando estados prepatológicos. De esta forma se entendería mejor la forma de limitar el consumo excesivo de alimentos altamente sabrosos, como los que contienen abundante sacarosa.

El objetivo específico de esta investigación es comprobar en una revisión de artículos científicos, si los animales estudiados tienden al lugar que relacionan con la sacarosa, en un modelo experimental de PLC. Entonces se entenderá que esta sustancia produce efectos de recompensa en estos individuos, y por tanto se deduciría que la sacarosa es propensa a crear patrones adictivos.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

Para realizar esta investigación, se han elaborado las siguientes preguntas de interés para la revisión sistemática:

- ¿Tiene el azúcar propiedades adictivas?
- ¿Produce adicción el consumo de sacarosa en animales?
- ¿La sacarosa produce en animales patrones de conducta repetitivos demostrables?
- ¿Es demostrable la propiedad adictiva del azúcar (si la tiene), en un modelo experimental animal de lugar de preferencia condicionada?
- **¿Crea el consumo de sacarosa, un patrón adictivo demostrable mediante un modelo experimental de PLC, en animales de experimentación?**

MÉTODOS

El objetivo del presente trabajo es encontrar evidencia empírica en los estudios seleccionados, para probar nuestra hipótesis. Para ello se analizarán de forma crítica los estudios escogidos en esta revisión, aplicando la metodología de búsqueda que filtra los aspectos más relevantes relativos al posible papel de la sacarosa, en los mecanismos de adicción que pudieran llegar, en último término, a la generación de obesidad y síndrome metabólico.

PROTOCOLO Y REGISTRO

Este estudio se puede reproducir, comunicar y/o distribuir abiertamente en formato electrónico, con carácter no exclusivo. El trabajo se puede consultar y compartir a texto completo. Está incluido en el catálogo de la biblioteca de la Universitat Jaume I, en soporte electrónico, en el repositorio UJI para trabajos de fin de grado, donde se puede consultar a texto completo. También está disponible en soporte papel (Trabajo de Fin de Grado), en la biblioteca de la Universitat Jaume I.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Para la investigación se realizará una búsqueda de **artículos científicos** sobre ensayos experimentales, con el fin de obtener evidencia científica de fuentes primarias directamente.

Se usarán las fuentes bibliográficas disponibles, en este caso, los artículos con texto completo y original que sean accesibles contando con los recursos de la biblioteca Universitat Jaume I.

Por la limitación idiomática, se buscarán estudios en inglés y castellano.

El diseño de los estudios elegidos será de investigación básica-experimental en animales por el carácter de la revisión.

Se realiza una búsqueda de estudios experimentales que tengan animales de laboratorio como objeto de intervención. Esto es así por cuestiones éticas relacionadas con la investigación básica-experimental. Además, queremos observar los instintos básicos, lo cual es más sencillo de observar y estará menos sesgada por otros factores, si hacemos el estudio en animales.

El modelo experimental debe de ser del tipo “preferencia de lugar condicionado” como se especifica en los objetivos de esta revisión, es por tanto un requisito para la misma. Se elige este modelo para reflejar los efectos motivacionales que induce la sacarosa sobre los animales, de forma que condicionan su conducta. Los motivos de usar este modelo de experimentación se describen en el apartado “justificación” de la introducción de esta revisión.

La sustancia usada para estimular la conducta animal tendrá que ser la sacarosa. El azúcar común es el elemento sobre el que queremos comprobar nuestra hipótesis. Las comparaciones serán entre grupos con conductas reforzadas por la sacarosa, en condiciones fisiológicas, frente a otros que serán sometidos a otro tipo factores externos. El objetivo será estudiar la causalidad directo entre azúcar y el comportamiento adictivo.

Como resultado de los artículos escogidos, se espera la confirmación de la hipótesis, es decir, la capacidad del azúcar para crear patrones adictivos demostrables en un modelo de PLC. En la búsqueda de artículos se excluirán las revisiones sistemáticas encontradas, ya que se busca información que provenga de fuentes bibliográficas primarias, de estudios con evidencia empírica. También se excluirán capítulos de libros, artículos de prensa y actas de conferencias, por motivos similares.

Por todo ello los criterios de elegibilidad de los artículos serán los siguientes:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Ensayos experimentales en formato de **artículo científico**.
- Artículos en **inglés** y **castellano**.
- Texto del **artículo completo y original accesible** contando con los recursos de la biblioteca UJI.
- Estudios de **investigación básica-experimental** como fuente bibliográfica primaria.
- Modelos experimentales **animales** de **lugar de preferencia condicionada**.
- Estudio de las **propiedades adictivas de la sacarosa**.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Revisiones sistemáticas.
- Capítulos de libros.
- Artículos de prensa.
- Actas de conferencias.

Se incluyen los artículos publicados hasta la fecha en las fuentes de información seleccionadas, con los criterios de elegibilidad expuestos, independientemente de su año de publicación.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Las fuentes de información empleadas en el desarrollo de la revisión, son bases de datos accesibles a través de internet, con la licencia de la biblioteca de la Universitat Jaume I. Se utilizan estas fuentes de datos, porque contiene una considerable cantidad de artículos relacionados con la investigación básica-experimental en animales:

- **Web Of Science:** es una plataforma basada en tecnología Web que recoge las referencias de las principales publicaciones científicas de cualquier disciplina del conocimiento, tanto científico como tecnológico, humanístico y sociológicos desde 1945, esenciales para el apoyo a la investigación y para el reconocimiento de los esfuerzos y avances realizados por la comunidad científica y tecnológica. Se emplea el motor de búsqueda de Web Of Science incluyendo otras fuentes bibliográficas para ampliar el espectro de la revisión. Estas bases de datos adicionales son: *Core Collection Current Contents Connect, Derwent Innovations Index, KCI-Korean Journal Database, Russian Science Citation Index, SciELO Citation Index y Medline.*
- **Scopus:** es una base de datos, propiedad de la empresa *Elsevier*, que contiene 18.000 revistas publicadas por más de 5000 editores internacionales. Tiene una cobertura desde 1996 e incluye patentes y sitios web integrados.
- **PubMed:** base de datos que comprende más de 29 millones de citas de literatura biomédica de *MEDLINE*, revistas de ciencias de la vida y libros en línea. Las citas y los resúmenes de PubMed incluyen los campos de la biomedicina y la salud, que cubren partes de las ciencias de la vida, ciencias del comportamiento, ciencias químicas y bioingeniería.
- Bibliografía aportada por el **tutor** del Trabajo de Fin de Grado: en la propuesta de TFG se aportaron dos artículos relacionados con el tema de investigación, que serán incluidos en la presente revisión.
- Bibliografía **consultada** para la elaboración de esta investigación: el resto de la información utilizada para la confección de este estudio se ha extraído de la bibliografía indicada al final del artículo.

Las 3 primeras, son fuentes bibliográficas secundarias electrónicas, para la búsqueda de artículos científicos.

BÚSQUEDA

Dado que el objetivo de la revisión es estudiar las propiedades adictivas del azúcar, los estudios de la revisión sistemática, deben incluir como objeto principal de investigación, la sacarosa → (incluimos “*sucrose*” en el título).

Siendo también necesario que los estudios se hagan sobre modelos de PLC → se incluye “*conditioned place preference*” en el tema/abstract como elemento necesario aparte.

Para concretar la búsqueda, se incluyen 3 términos opcionales, pero necesarios al menos uno de ellos, que tienen que incluir los estudios que buscamos: se está estudiando patrones adictivos (incluimos “*addiction*” en tema/abstract), lo cual puede estar relacionado con síndromes de abstinencia (incluimos “*abstinence*” en tema/abstract), y suele implicar mecanismos de recompensa neurofisiológicos (incluimos “*reward*” en tema/abstract). Para entender la última condición en los criterios de búsqueda, debemos tener en cuenta que los procesos biológicos adicción, refuerzo y recompensa son análogos en biología. Siendo la abstinencia, una posible consecuencia de estos.

Con todo ello se resumen las palabras clave usadas en:

- **Sucrose.**
- **Conditioned place preference.**
- **Addiction.**
- **Abstinence.**
- **Reward.**

Con el fin de obtener los artículos, objeto de la revisión, se usa el acceso libre desde la biblioteca de la Universitat Jaume I. Para la identificación de artículos potenciales se realiza una primera búsqueda sin los filtros o limitaciones en la búsqueda, disponibles en las fuentes bibliográficas secundarias anteriormente expuestas:

- Motor de búsqueda *Web Of Science*: “TI=(sucrose*) AND TS=(conditioned place preference*) AND TS=(addiction* OR abstinence* OR reward*)” en bases de datos Web of Science, Core Collection Current Contents Connect, Derwent Innovations Index, KCI-Korean Journal Database, Russian Science Citation Index, SciELO Citation Index, Medline.

En esta búsqueda se obtienen 49 resultados. Casi todos los artículos provienen de la base de *Web Of Science*, pero aprovechando el recurso del motor de búsqueda, se han revisado el resto bases de datos.

Explicación de etiquetas de campo, operadores booleanos:

- TI: que incluya esa palabra en el título
 - TS: que incluya esas palabras en el tema
 - *: se incluirán palabras derivadas a la búsqueda
 - AND: criterio necesario en la búsqueda
 - OR: criterio alternativo en la búsqueda
- *Scopus*: “TITLE (sucrose) AND ABS (conditioned AND place AND preference) AND ABS (addiction OR abstinence OR reward)”:

En esta búsqueda se encuentran 13 resultados, de los cuales todos son repetidos, por tanto:

13 resultados - 13 repetidos = 0 artículos nuevos.

Explicación de etiquetas de campo, operadores booleanos:

- TITLE: que incluya la palabra en el título (title).
 - ABS: que incluya la palabra en el resumen (abstract).
 - AND: criterio necesario en la búsqueda.
 - OR: criterio alternativo en la búsqueda.
- *PubMed*: “(sucrose [Title]) AND (conditioned place preference [Title/Abstract]) AND ((addiction [Title/Abstract]) OR (abstinence [Title/Abstract]) OR (reward [Title/Abstract]))”:

En esta búsqueda se encuentran 15 resultados, de los cuales todos son repetidos, por tanto:

15 resultados - 15 repetidos = 0 artículos nuevos.

En *PubMed*, se usan los términos *MeSH* abiertamente, ya que, concretándolos, se acota más aún la búsqueda, incluso así todos los artículos que se encuentran son duplicados de otras bases de datos.

Explicación de etiquetas de campo, operadores booleanos:

- Title: que incluya la palabra en el título.
- Title/Abstract: que incluya la palabra en el título o en el resumen.
- AND: criterio necesario en la búsqueda.
- OR: criterio alternativo en la búsqueda.

- Bibliografía aportada por el tutor (quien buscó los artículos en *Web Of Science*):

Los 2 artículos aportados por el tutor se encontraban entre la búsqueda de artículos en las bases de datos anteriores, por tanto:

2 resultados - 2 repetidos = 0 artículos nuevos

Resumen cuantitativo de los artículos de la primera búsqueda sin filtros:

49 + 13 + 15 + 2 = 79 artículos

De los cuales eran duplicados: 13 + 15 + 2 = 30 artículos

Artículos totales: 79 encontrados – 30 duplicados = 49 artículos totales (todos están incluidos en “Web Of Science”).

SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS

Para mejorar la comprensión y la lectura crítica de la calidad de la evidencia científica en estos estudios, se utiliza el programa de lectura crítica *CASPe* para estudios cualitativos. Este consiste en 10 preguntas que incitan a la reflexión sobre los distintos aspectos de los estudios cualitativos. Esta herramienta se usó como recurso para seleccionar los artículos a estudio.

Para seleccionar los artículos objeto de la revisión, de entre los encontrados, se aplican los filtros de búsqueda disponibles en el motor de búsqueda de *Web Of Science*, con el fin de facilitar la exclusión de los artículos que no son de interés para la revisión.

- Como se está buscando artículos científicos, se excluyen los demás tipos de documentos (había 3 actas de conferencia):

49 - 3 = 46 artículos restantes

- Debido a las limitaciones del idioma, se descartan aquellos que no estén en inglés o castellano (había 1 artículo en chino):

46 - 1 = 45 artículos restantes

n = 45 artículos totales

A continuación, se aplicaron el resto de criterios de inclusión y exclusión a los títulos y resúmenes obtenidos de los artículos potenciales. En caso de duda, se consulta el texto completo del artículo.

Para realizar el cribado en la página web de *Web Of Science*, se ordenan los artículos por fecha de publicación, de más antiguo a más reciente.

- Criterios de inclusión:
 - Texto del artículo completo y original accesible contando con los recursos de la biblioteca de la Universitat Jaume I:
3 artículos no accesibles.
 $N = 45 - 3 = 42$ artículos disponibles
 - Estudios de investigación básica-experimentales como fuente de información primaria:
Todos son artículos de investigación básica-experimental.
 $N = 42$ artículos disponibles
 - Investigación en animales de laboratorio:
Todos son en animales de laboratorio
 $N = 42$ artículos disponibles
 - Modelos experimentales de lugar de preferencia condicionada:
Sólo 5 de los estudios no se basan en este modelo de investigación.
 $N = 42 - 5 = 37$ artículos disponibles
 - Estudios que incluyan evidencias de las propiedades adictivas intrínsecas de la sacarosa:

La mayoría de estos artículos no tratan las propiedades adictivas de la sacarosa como objetivo principal, sino que la estudian como elemento secundario, reforzador para el estudio de la conducta provocada por otras sustancias, estímulos o condiciones.

Debido a la escasez de estudios que traten la adicción a la sacarosa como elemento primordial con estos criterios de inclusión, se incluyen otros artículos, que muestran evidencia de PLC por la sacarosa, aunque no tratan las propiedades adictivas de la sacarosa como objetivo principal.

Realmente estos artículos adicionales, más que evidencia de adicción a la sacarosa, demuestran el efecto de "recompensa" que condiciona la preferencia de lugar por el animal. Aunque a efectos biológicos, la adicción es un efecto superlativo de la recompensa neurofisiológica. Por ello, también se incluyen estos artículos en la revisión.

 $N = 37 - 25 = 12$ artículos disponibles

- Criterios de exclusión:
 - Revisiones sistemáticas:
 - No hay revisiones sistemáticas en la búsqueda realizada. Ya se habían excluido 3 artículos anteriormente por ser actas de conferencias.
- N = 12 artículos disponibles.

Finalmente se analizarán 12 artículos en la revisión, de los 49 potenciales encontrados inicialmente. El proceso de cribado se muestra en la siguiente imagen (figura 2).

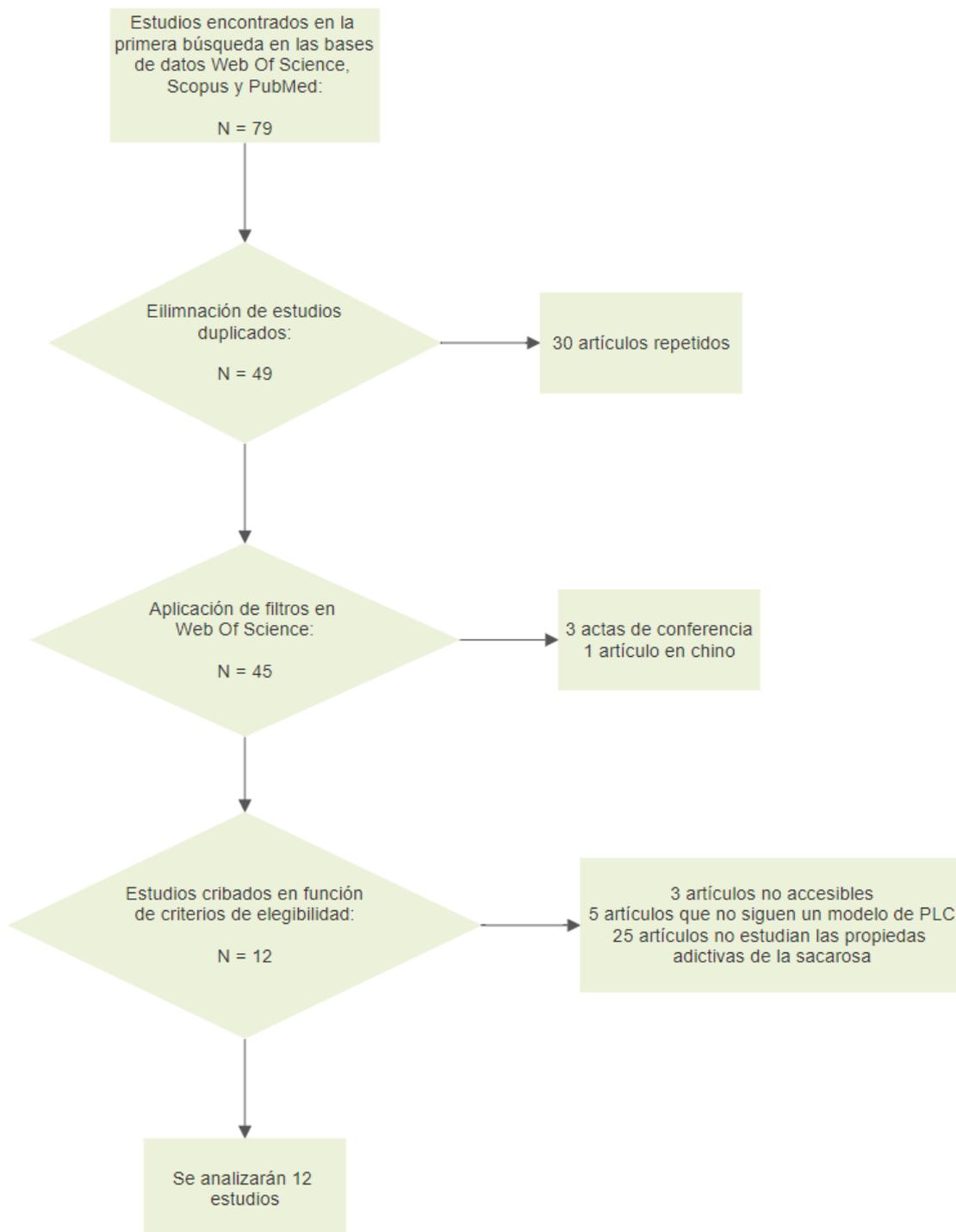


FIGURA 2. Diagrama de flujo para la selección de artículos a analizar, entre los estudios potenciales iniciales.

PROCESO DE EXTRACCIÓN DE DATOS

Para la extracción de datos se accede a los artículos a través de los recursos de la biblioteca Universitat Jaume I. Los artículos son descargados individualmente en PDF de internet, desde la página de Web Of Science. Se elaboran tablas resumen, tras la lectura reflexiva de los artículos, con la información más relevante de cada uno de ellos.

LISTA DE DATOS

Para exponer la información útil extraída para la investigación, de una manera más visual, se realizan 4 tablas resumen (3 artículos por cada tabla). En ellas se presentan en horizontal, los siguientes datos de interés para cada estudio:

- **Título:** nombre del artículo.
- **Autores:** participantes de cada estudio.
- **Fecha de publicación:** fecha en la que el estudio fue publicado.
- **País / sede:** país y establecimientos principales (universidades, etc.) en los que se llevó a cabo cada investigación.
- **Objetivos:** síntesis de los principales objetivos del artículo en cuestión.
- **Especie / transgénico:** especie del animal sobre el que se realiza la investigación, y si ha sido previamente modificado en su genética.
- **Sexo:** aquí se especifica el sexo de los animales estudiados.
- **Peso:** se detalla el peso de los animales antes de ser sometidos al experimento.
- **Número de sujetos:** número de individuos que fueron sometidos a la investigación.
- **Número de grupos:** número de grupos en los que se dividió a los sujetos.
- **Intervención de interés:** acto experimental que se realiza sobre los sujetos a estudio, con el objetivo de demostrar la hipótesis de cada investigación.
- **Intervención control:** acto experimental neutral, para comparar la intervención de interés frente a condiciones fisiológicas a las que se someten a los sujetos.
- **Análisis estadístico:** pruebas estadísticas utilizadas sobre los datos obtenidos, para comprobar la hipótesis que se investiga.
- **Resultados:** principales resultados del estudio.
- **Conclusión:** principales conclusiones a las que se llega en cada investigación.
- **Calidad metodológica:** en base a unas escalas que se usan como herramienta para valorar la calidad de la metodología de cada estudio. Estas escalas se exponen en el apartado “evaluación de la calidad metodológica” a posteriori.
- **Sesgo:** el riesgo de sesgo es evaluado según la herramienta SYRCLE’s Risk of Bias. El proceso para determinar los sesgos se explica en el apartado “riesgo de sesgo en los estudios individuales” a posteriori.

RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INDIVIDUALES

Para la evaluación del riesgo de sesgo en experimentación animal, se utilizó la herramienta **SYRCLE's Risk of Bias** (riesgo de sesgo). Se usó para valorar la calidad de la metodología aplicada en los estudios incluidos en esta revisión.

Las revisiones sistemáticas de estudios experimentales en animales aún no es una práctica común, aunque esto está cambiando. Debido a que la metodología de los estudios preclínicos en animales difiere de la de los ensayos clínicos aleatorios en pacientes, la metodología para las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos se debe adaptar y optimizarse para los estudios de intervención en animales.

Por ello se utiliza la herramienta *SYRCLE's Risk of Bias*, la cual se basa en la herramienta *Cochrane Risk of Bias*. Se ha ajustado para los aspectos de sesgo que desempeñan un papel específico en los estudios de intervención en animales. Para mejorar la transparencia y la aplicabilidad, se formulan preguntas de señalización para facilitar el juicio.

Esta herramienta es limitada y no se recomienda un puntaje de resumen para cada estudio individual. Un puntaje de resumen implica, inevitablemente, asignar "pesos" a dominios específicos en la herramienta, y es difícil justificar los pesos asignados. Además, estas ponderaciones pueden diferir según el resultado y la revisión (30).

Debido a que no se recomienda hacer una síntesis global del riesgo de sesgo, se incluyen los principales sesgos para cada estudio en las tablas resumen de resultados expuestas a posteriori. En el apartado correspondiente de riesgo de sesgo, en "resultados", se desglosarán según el dominio correspondiente al sesgo.

Se incluye al final de la revisión, una tabla donde se especifican los tipos de sesgo según esta herramienta (Anexo 2).

MEDIDAS DE RESUMEN

Debido a la heterogeneidad de la metodología y variabilidad de intervenciones de interés, entre los artículos de la presente revisión, no existen comparaciones posibles inter estudio. Las diferentes condiciones a las que son expuestos los sujetos de estudio para cada investigación, no permiten hacer una comparación global de sus medidas de resultado. A esto se suman las diferencias en los test estadísticos utilizados.

La principal variable dependiente tomada para los resultados en los estudios con PLC, es el tiempo pasado en los compartimentos. Aunque hay varias formas de presentar estos datos (31):

- Tiempo total o porcentaje de tiempo en cada compartimento.
- Tiempo en el compartimento asociado (o no asociado) con la droga.
- Ratio de la preferencia en función del tiempo pasado en cada compartimento.
- Diferencia entre el tiempo pasado en el compartimento asociado con la droga y el no asociado.
- Diferencia entre el tiempo pasado en el compartimento asociado en el pre- y post-condicionamiento (expresado en segundos o como porcentaje).
- Número y duración de las entradas en cada compartimento.

El objetivo, al presentar los datos de manera diferente en cada estudio, es verificar una hipótesis concreta intra estudio, aunque las medidas de resultados no sean comparables inter estudio.

La mayoría de estudios incluidos en la revisión, no tienen como objetivo principal demostrar las propiedades adictivas de la sacarosa, sino que usan el azúcar como sustancia motivante, observando cambios en su ingesta en diferentes condiciones.

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD METODOLÓGICA

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios se utilizan 2 escalas basadas en investigación animal:

- **QATRS** (Anexo 3): esta escala fue desarrollada a propósito de un estudio de investigación en animales (32).

Con una calificación posible entre 1 – 20 puntos (cuanto mayor sea la puntuación, mayor será la calidad de la evidencia científica), incluye los siguientes ítems según la respuesta sea “sí”, “parcial” o “no”:

- Las muestras de animales / tejidos se asignaron al azar a los grupos.
- Las muestras de animales / tejidos fueron similares en todos los grupos de comparación.
- El estudio del modelo de tejido / animal fue apropiado para las propiedades / preguntas biológicas que se evaluaron.
- ¿El modelo animal utilizado fue apropiado para hacer inferencias en términos de aplicación humana? (Tejido similar a, o es tejido humano).

- Las mediciones objetivas se realizaron utilizando una estandarización suficiente de las técnicas de medición y la instrumentación adecuada.
 - La confiabilidad de las mediciones se informó o se hizo referencia para indicar una consistencia suficiente de los resultados analizados.
 - ¿Todos los animales ingresados en el estudio fueron considerados? (Todos fueron analizados o se anotaron las razones de la retirada).
 - El 90% de los animales ingresados se incluyeron en el análisis de datos.
 - Las comparaciones estadísticas entre grupos / tiempo utilizaron métodos estadísticos apropiados.
 - Se proporcionaron medidas de variabilidad e intervalos de confianza para indicar el rango / tamaño de los efectos observados.
- **CAMARADES:** esta escala fue usada por primera vez en una investigación en animales (33).
 Con una calificación posible entre 0 – 10 puntos (cuanto mayor sea la puntuación, mayor será la calidad de la evidencia científica), incluye los siguientes ítems según la respuesta sea “sí” o “no”:
 - Publicación revisada por pares.
 - Control de la temperatura.
 - Asignación aleatoria al tratamiento o control.
 - Inducción ciega del modelo.
 - Evaluación cegada del resultado.
 - Uso de anestésico sin actividad intrínseca significativa de protección vascular.
 - Modelo animal apropiado (anciano, diabético o hipertenso).
 - Cálculo del tamaño de la muestra.
 - Cumplimiento de la normativa de bienestar animal.
 - Declaración de posible conflicto de intereses.

Se incluyen también los **cuartiles** de las revistas a las que pertenecen los artículos, según su año de publicación. Esta información se encontró en la página web “Journal Citation Reports”.

Los resultados de las escalas y el cuartil de la revista para cada estudio, se incluyen en las tablas de resultados. En el caso de los estudios cuyos cuartiles de revista no han sido publicados aún, se especifica como indefinido (indef.) y se anotan los resultados de los cuartiles obtenidos el último año en la revista correspondiente.

SÍNTESIS DE RESULTADOS

Tras el análisis de los 12 artículos, para sintetizar la información esencial, se realizan 4 tablas resumen (3 artículos por cada tabla), en las que se presentan los datos más relevantes de cada estudio en horizontal (ítems incluidos en el apartado “lista de datos”). Estas tablas incluyen para cada estudio, la valoración de la evidencia científica según 2 escalas para investigación animal.

Se incluye en el apartado resultados, una lista especificando los principales sesgos para cada estudio, de modo que queda una visión genérica sobre la calidad metodológica de cada artículo.

RIESGO DE SESGO ENTRE LOS ESTUDIOS

Se hace una lectura crítica enfatizando en los materiales y métodos de cada uno de los artículos seleccionados. Se comparan las características para comprobar si los resultados son equiparables en igualdad de condiciones, o si cambia la metodología, de forma que puedan aportar información de distinto tipo.

RESULTADOS

ESTUDIOS SELECCIONADOS

En esta revisión se cribaron, en una primera búsqueda, 79 artículos en las bases de datos: “Web Of Science”, “Scopus” y “PubMed”, de los cuales se han analizado finalmente 12 artículos, todos ellos publicados en la página web “Web Of Science”. El resto de artículos se eliminan de la investigación por estar duplicados o porque no cumplen con los criterios de elegibilidad.

Para facilitar la comprensión en la selección de los estudios, se detalla en el apartado “métodos” el proceso de cribaje, evaluación para su elegibilidad y los artículos que finalmente se incluyen en la revisión. Este proceso se ilustra también mediante un diagrama de flujo, en la figura 2.

Finalmente, se analizan los siguientes 12 estudios. Aquí se citan en formato Vancouver por orden de publicación:

1. Agmo A, Galvan A, Talamantes B. Reward and reinforcement produced by drinking sucrose - 2 processes that may depend on different neurotransmitters. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 1995;52(2):403–14.
2. Olmstead MC, Inglis WL, Bordeaux CP, Clarke EJ, Wallum NP, Everitt BJ, et al. Lesions of the pedunclopontine tegmental nucleus increase sucrose consumption but do not affect discrimination or contrast effects. *Behav Neurosci* [Internet]. 1999;113(4):732–43. Available from: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=0&sid=328ad78a-08fa-4955-b515-c41348031e87%40pdc-v-sessmgr01&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1laG9zdC1saXZI#AN=1999-03910-008&db=pdh>.
3. Alderson HL, Jenkins TA, Kozak R, Latimer MP, Winn P. The effects of excitotoxic lesions of the pedunclopontine tegmental nucleus on conditioned place preference to 4%, 12% and 20% sucrose solutions. *Brain Res Bull*. 2001.
4. Figlewicz DP, Higgins MS, Ng-Evans SB, Havel PJ. Leptin reverses sucrose-conditioned place preference in food-restricted rats. *Physiol Behav*. 2001.
5. Keating GL, Walker SC, Winn P. An examination of the effects of bilateral excitotoxic lesions of the pedunclopontine tegmental nucleus on responding to sucrose reward. *Behav Brain Res* [Internet]. 2002;134(1–2):217–28.

6. Larson SJ. Lipopolysaccharide and interleukin-1 β decrease sucrose intake but do not affect expression of place preference in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;84(3):429–35.
7. Zhang C, Tallarida CS, Raffa RB, Rawls SM. Sucrose produces withdrawal and dopamine-sensitive reinforcing effects in planarians. *Physiol Behav* [Internet]. 2013; 112:8–13.
8. Buffalari DM, Marfo NYA, Smith TT, Levin ME, Weaver MT, Thiels E, et al. Nicotine enhances the expression of a sucrose or cocaine conditioned place preference in adult male rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014.
9. Rorabaugh JM, Stratford JM, Zahniser NR. Differences in bingeing behavior and cocaine reward following intermittent access to sucrose, glucose or fructose solutions. *Neuroscience* [Internet]. 2015; 301:213–20.
10. Mohammed Jawad RA, Hutchinson C V, Prados J, Jawad RAM, Hutchinson C V, Prados J. Dissociation of place preference and tolerance responses to sucrose using a dopamine antagonist in the planarian. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2018;235(3):829–36.
11. Smail-Crevier RL, Maracle AC, Wash SIJ, Olmstead MC. Binge-like intake of sucrose reduces the rewarding value of sucrose in adult rats. *Physiol Behav.* 2018.
12. Flores-Ramirez FJ, Garcia-Carachure I, Sanchez DO, Gonzalez C, Castillo SA, Arenivar MA, et al. Fluoxetine exposure in adolescent and adult female mice decreases cocaine and sucrose preference later in life. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2018;269881118805488–269881118805488.

CARACTERÍSTICAS, RESULTADOS Y RIESGO DE SESGO DE LOS ESTUDIOS

A continuación, se exponen las principales características y resultados de cada artículo, extraídas en esta revisión. También se muestran las conclusiones a las que llegaron sus respectivos autores. Por último, se presentan 12 tablas en las que se resumen los riesgos de sesgo, según la herramienta SYRCLE's Risk of Bias, valorados para cada estudio. Junto a cada tipo de sesgo, se añade una cita del artículo correspondiente, para justificar su evaluación.

1. **Agmo** et al (1994) (34) hicieron una evaluación de la capacidad de consumo de sacarosa para producir una PLC y el efecto de bloqueo de los receptores opioides y dopamina en la adquisición de PLC y en el consumo de sacarosa. Hicieron 3 experimentos diferentes en los cuales en solo 2 de ellos se usaba el paradigma experimental de PLC. Los experimentos se hicieron en varios grupos de ratas Wistar macho.

Se comparó la tendencia al lugar con sacarosa en ratas con y sin exposición a flupentixol o naloxona. Para comparar los resultados se usó un test ANOVA, posteriormente un test HSD de Tukey para comparaciones múltiples en los grupos expuestos a soluciones con diferentes concentraciones de sacarosa.

Resultados y conclusiones:

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo en el compartimento reforzado con sacarosa.

Concluyeron que la PLC por el consumo de sacarosa fue bloqueada por dosis de naloxona, sin embargo, esto no ocurría con el cis (z) – flupentixol.

Riesgo de sesgo:

Tipo de sesgo	Dominio	Evaluación	Apoyo
Sesgo de selección	Generación de secuencias	Riesgo alto	Cita: "Se utilizaron cuatro grupos de ocho animales cada uno para evaluar los efectos de la naloxona y el flupentixol en ausencia de consumo de sacarosa." No se especifica aleatorización. Pág. 406.
	Características de línea base	Riesgo bajo	Cita: "Ratas Wistar macho (300-400 g) de una colonia local se alojaron individualmente en un ciclo invertido de 12 L: 12 D (luces apagadas 0900 h) a una temperatura de $22 \pm 1^\circ \text{C}$ ". Pág. 404.
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo alto	Cita: "Se utilizaron cuatro grupos de ocho animales cada uno para evaluar los efectos de la naloxona y el flupentixol en ausencia de consumo de sacarosa." No se especifica ocultamiento. Pág. 406.
Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Riesgo alto	Cita: "La caja se ubicó en una jaula de atenuación de sonido (Lafayette) y se encendió con una luz de casa blanca de 5W." No se especifica aleatorización. Pág. 404.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Después de la prueba, se llevaron a cabo dos sesiones posteriores a la prueba, en las que a los sujetos se les inyectó un vehículo antes de colocarlos en el lickómetro, donde se les permitió beber durante 15 minutos o hasta que se realizaron 2000 licks." No se especifica cegamiento. Pág. 406.
Sesgo de detección	Evaluación de resultados aleatorios	Riesgo bajo	Cita: "Cuando se evaluó el número de sesiones en grupos de C a G...". No se especifica selección al azar para la evaluación de resultados. Pág. 406. Sin embargo, se analiza el comportamiento de todos los sujetos.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Cuando se evaluó el número de sesiones en grupos de C a G...". Pág. 406. No se especifica cegamiento para la evaluación de resultados.
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Riesgo alto	Cita: "Todos los sujetos que obtuvieron menos de 1000 licks en la segunda sesión fueron eliminados.". Pág. 406.
Sesgo de información	Informe selectivo de resultados	Riesgo bajo	Cita: "Todos los datos de preferencias se analizaron con ANOVA de dos factores con medidas repetidas en un factor." Pág. 406. Se analizan todos los datos.
Otros	Otras fuentes de sesgo	Riesgo bajo	Cita: "Se utilizó un procedimiento de CPP sesgado, porque lo encontramos más adecuado para los estudios de eventos de refuerzo natural". Pág. 406. Pero se explica el porqué de usar este paradigma.

2. Olmstead et al (1999) (35) investigaron la función del Núcleo tegmental pedúnculo-pontino (NTPP) en relación a la motivación y a la recompensa. Para ello agruparon en parejas a 32 ratas Lister Hooded macho. Sometieron al grupo de prueba a una lesión del núcleo de estudio mediante una inyección de ácido iboténico.

Al grupo control también se le inyectó una solución neutra con inyección de tampón fosfato para evitar el sesgo de condicionamiento por el proceso y no por la propia lesión del NTPP. Para comparar los grupos se utilizó un test ANOVA.

Resultados y conclusiones:

Se observó que las ratas de ambos grupos, tanto con lesión simulada con vehículo como las lesionadas con inyección de ácido iboténico, consumieron más sacarosa a medida que la solución aumentaba su concentración. También aumentaba el consumo de sacarosa el mayor nivel de privación de alimento.

Las ratas de todos los grupos consumieron más solución de la que tenía mayor concentración de sacarosa. En los dos grupos cambió el consumo cuando la concentración de glucosa cambió de 32 % a 4 %.

Cuando se les privaba de alimento a los sujetos y estos estaban lesionados verdaderamente con ácido iboténico, aumentó el consumo de sacarosa con respecto al grupo control.

Concluyeron que las lesiones en el NTPP no bloquean la motivación primaria y la capacidad para evaluar y responder ante cambios en la fuerza de la recompensa. Sin embargo, el NTPP podría tener relación con la formación de asociaciones entre un estímulo novedoso y un incentivo, y la capacidad de acudir a estímulos de recompensa cuando el alimento estaba restringido (las demandas biológicas estarían aumentadas).

Aunque las lesiones en el NTPP no interrumpen la evaluación de señales que indican el valor de incentivo de una recompensa primaria, si se alteraron las respuestas de consumo a este estímulo. El inicio tardío de la respuesta a los estímulos sensoriales y la persistencia de la misma respuesta una vez iniciada sugieren que las lesiones de NTPP interrumpen el flujo de información del estriado dorsal que se ocupa de la integración sensoriomotora.

Riesgo de sesgo:

Tipo de sesgo	Dominio	Evaluación	Apoyo
Sesgo de selección	Generación de secuencias	Riesgo alto	Cita: "La mitad de las ratas se lesionó primero en el hemisferio izquierdo y la otra mitad en el hemisferio derecho". No especifica aleatorización.
	Características de línea base	Riesgo bajo	Cita: "...habitación con temperatura controlada (19–21 ° C) en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas. Todas las ratas pesaban entre 250 y 300 g en el momento de la cirugía". Sujetos con las mismas características de base.
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo alto	Cita: "La mitad de las ratas se lesionó primero en el hemisferio izquierdo y la otra mitad en el hemisferio derecho". No especifica cegamiento.
Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Riesgo alto	Cita: "...se alojaron en parejas en una habitación con temperatura controlada (19–21 ° C) en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas." No se especifica aleatorización.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "El volumen total consumido se midió durante tres contenedores cuando las ratas tuvieron acceso a una concentración de sacarosa". No se especifica cegamiento.
Sesgo de detección	Evaluación de resultados aleatorios	Riesgo bajo	Cita: "Todas las ratas se probaron en condiciones de cambio y control...". Se analizan todos los sujetos.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "El volumen total consumido se midió durante tres contenedores cuando las ratas tuvieron acceso a una concentración de sacarosa". No se especifica cegamiento.
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	Cita: "Todas las ratas se probaron en condiciones de cambio y control". Se evalúan todas las ratas, sin exclusiones.
Sesgo de información	Informe selectivo de resultados	Riesgo bajo	Cita: "Todas las ratas se probaron...". Los informes del estudio están libres de informes de resultados selectivos.

3. Alderson et al (2001) (36) estudiaron la función del NTPP en el comportamiento relacionado con la recompensa. Para ello utilizaron un paradigma de PLC. Experimentaron con 67 ratas Lister hooded macho, divididas en dos grupos.

Al grupo de interés experimental se le inyectó una solución de ácido iboténico en el NTPP. Se comparó con una lesión simulada en el NTPP con vehículo. Para comparar los grupos se utilizó un test ANOVA.

Resultados y conclusiones:

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas; las ratas con lesión del NTPP consumían más sacarosa que los sujetos con lesión simulada en los grupos cuyas soluciones de sacarosa estaban al 12 % o al 20 %. Sin embargo, ambos grupos, tanto control como con lesión verdadera, consumieron la misma cantidad de sacarosa cuando esta estaba en una solución al 4 %.

Los dos grupos, eran propensos a consumir más sacarosa a medida que avanzaban las sesiones de condicionamiento.

Concluyeron que las lesiones del NTPP no bloquean la adquisición de PLC cuando los sujetos estaban expuestos a soluciones de sacarosa al 12 % o al 20 %. Además, el grado de PLC mostrado por las ratas con lesión no era diferente que el de los sujetos control, a pesar de un mayor consumo de estas concentraciones de sacarosa por las ratas lesionadas.

Estos resultados afirman que la percepción de la recompensa es normal en las ratas con lesiones y sugieren que el aumento en el consumo de las altas concentraciones de solución de sacarosa, por parte de las ratas lesionadas, se debe a un deterioro en la inhibición del comportamiento en condiciones de excitación motivacional.

Riesgo de sesgo:

Tipo de sesgo	Dominio	Evaluación	Apoyo
Sesgo de selección	Generación de secuencias	Riesgo alto	Cita: “Las ratas se dividieron en dos grupos: NTPP de ibotenato lesionado (n = 41) y NTPP controles de tampón de fosfato (n = 26)”. No se especifica aleatorización.
	Características de línea base	Riesgo bajo	Cita: “Se utilizaron sesenta y siete ratas Lister encapuchadas (Charles River Ltd., Reino Unido), alojadas individualmente en jaulas a 20–22 ° C, con luces en 0700–1900 h. Antes de la cirugía, a todas las ratas se les permitía comida y agua ad libitum”. Igualdad de condiciones para los distintos grupos.
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo alto	Cita: “Las ratas se dividieron en dos grupos...”. No especifica ocultamiento.
Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Riesgo alto	Cita: “Alojadas individualmente en jaulas a 20–22 ° C, con luces en 07:00–1:900 h”. No especifica aleatoriedad.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: “Se observaron ratas y se anotó el tiempo que pasaron en cada cámara y el número de cruces de líneas realizados”. No se especifica cegamiento.
Sesgo de detección	Evaluación de resultados aleatorios	Riesgo alto	Cita: “Las ratas se dividieron en dos grupos”. No especifica aleatoriedad.
	Cegador	Riesgo bajo / indeterminado	Cita: “Según lo juzgado por un evaluador ciego a las condiciones experimentales”. Evaluador cegado, aunque solo está especificado en el análisis histológico.
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	Cita: “10 se excluyeron después del análisis histológico debido a lesiones incompletas o daño de la lesión que se extendía más allá de los límites de la NTPP”. Se excluyen del análisis histológico por daño en la estructura (justificación), sin embargo, en el resto de análisis se incluyen todos los sujetos.
Sesgo de información	Informe selectivo de resultados	Riesgo bajo.	Cita: “Se observaron ratas y se anotó el tiempo que pasaron”. Bajo número de sujetos, se analizan todos, aparentemente.

4. Figlewicz et al (2001) (37) comprobaron si la privación de alimentos mejora el desarrollo de un PLC relacionado con gránulos de sacarosa bajos en calorías. También estudiaron si el remplazo de leptina periférica en animales con restricción de alimentos revertía esa PLC. Para ellos experimentaron con 2 grupos de 15 ratas albinas macho. Se realizaron 3 experimentos con el paradigma de PLC:

- I. Comparación con test ANOVA de dos vías para un grupo control frente a otro con restricción de comida.
- II. Comparación con T – test no apareados para un grupo control frente a un grupo con remplazo de leptina.
- III. Comparación con T -test no apareado para un grupo control frente a un grupo con inyección de α -flupenthixol.

Resultados y conclusiones:

Usando gránulos de sacarosa como recompensa para una PLC, observaron que una preferencia de lugar estadísticamente significativa estaba condicionada en las ratas que tenían la alimentación restringida, pero no en aquellas ratas alimentadas a voluntad. Además, esta PLC se bloqueó con un tratamiento con antagonista de receptor de dopamina α -flupenthixol o mediante remplazo subcutáneo crónico de leptina, en ratas con restricción a alimento durante el protocolo de entrenamiento.

Concluyeron que la señalización dopaminérgica y la caída de las concentraciones plasmáticas de leptina contribuyen a la PLC de ratas con el alimento restringido. Por tanto, la hipoleptinemia produce adaptaciones del comportamiento durante los estados de privación de energía.

Riesgo de sesgo:

Tipo de sesgo	Dominio	Evaluación	Apoyo
Sesgo de selección	Generación de secuencias	Riesgo alto	Cita: "Las ratas se dividieron en un grupo alimentado ad libitum y un grupo restringido". No especifica aleatorización.
	Características de línea base	Riesgo bajo	Cita: "Los sujetos experimentales fueron ratas albinas macho (Simonsen, aproximadamente 300–350 g), alojadas individualmente". Mismas condiciones de base.
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo alto	Cita: "Las ratas se dividieron en un grupo alimentado ad libitum y un grupo restringido". No especifica cegamiento.
Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Riesgo alto	Cita: "Los sujetos experimentales fueron ratas albinas macho (Simonsen, aproximadamente 300–350 g), alojadas individualmente". No especifica vivienda aleatoria.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Las ratas se dividieron en un grupo alimentado ad libitum y un grupo restringido". No hay cegamiento.
Sesgo de detección	Evaluación de resultados aleatorios	Riesgo bajo	Cita: "Todas las ratas se comieron todas las bolitas de sacarosa colocadas en la cámara de CPP en sus días de entrenamiento". Se evalúan todas las ratas aparentemente.
	Cegador	Riesgo bajo	Cita: "Observador ciego al procedimiento experimental". Cegamiento.
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	Cita: "Todas las ratas se comieron todas las bolitas...". Se evalúa el comportamiento de todas las ratas, aparentemente.
Sesgo de información	Informe selectivo de resultados	Riesgo bajo	Cita: "Todas las ratas se comieron todas las bolitas...". Se evalúa el comportamiento de todas las ratas, aparentemente.

5. Keating et al (2002) (38) estudiaron los efectos sobre la ingesta de sacarosa producidos por las lesiones excitotóxicas bilaterales de ácido iboténico en NTPP. Para ello experimentaron con 31 ratas Lister-Hooded macho. Se hicieron 3 experimentos de los cuales solo uno de ellos se basaba en un paradigma experimental de PLC.

El grupo de interés experimental fue lesionado con una inyección de ácido iboténico en el NTPP. Se comparó con un grupo de lesión simulada con inyección de tampón fosfato. Para la comparación de resultados se utilizó un test ANOVA, posteriormente se usó un test Tukey-HSD.

Resultados y conclusiones:

Se comprobó que el comportamiento en las pruebas de PLC fue idéntico en los grupos con lesión verdadera frente a los grupos control, en cuanto a cantidad de tiempo invertido en lugares emparejados frente a los no emparejados con sacarosa. También fue la misma la cantidad de locomoción mostrada durante las pruebas.

La única diferencia entre grupos en las pruebas de PLC fue la cantidad de solución de sacarosa que consumieron las ratas lesionadas y privadas de alimento, siendo significativamente mayor que la cantidad consumida por las ratas control también privadas de alimento.

El consumo de sacarosa en las jaulas fue desinhibido en concentraciones más altas en ratas lesionadas tanto privadas, como no privadas de alimento.

Concluyeron que el NTPP no es decisivo en la percepción de la recompensa por sí mismo, sino que es importante para controlar la respuesta que se relaciona con la recompensa, sobre todo en condiciones de gran excitación motivacional.

Riesgo de sesgo:

Tipo de sesgo	Dominio	Evaluación	Apoyo
Sesgo de selección	Generación de secuencias	Riesgo alto	Cita: "Las ratas se dividieron en dos grupos...". No se especifica aleatorización en cuanto a la intervención quirúrgica. Cita: "se asignaron aleatoriamente a una condición de alimento privado o no privado". En cambio, sí que se asignó aleatoriamente la condición de alimento privado o no.
	Características de línea base	Riesgo bajo	Cita: "Se alojaron individualmente 31 ratas Lister encapuchadas (Charles River) y se mantuvieron bajo un ciclo de luz / oscuridad de 12 h (luces encendidas a las 07:00 h)". Igualdad en las condiciones de base.
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo alto	Cita: "Las ratas se dividieron en dos grupos...". No se especifica ocultamiento.
Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Riesgo alto	Cita: "...se mantuvieron bajo un ciclo de luz / oscuridad de 12 h...". No especifica aleatoriedad.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Las ratas se dividieron en dos grupos". No se especifica ocultamiento de los cuidadores e investigadores.
Sesgo de detección	Evaluación de resultados aleatorios	Riesgo bajo	Cita: "Todos los datos se analizaron...". Aparentemente se analizan todos los datos de todos los sujetos.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Se observó y registró la cantidad de tiempo que pasaron en cada caja...". No se especifica cegamiento.
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	Cita: "Todos los datos se analizaron...". Aparentemente se analizan todos los datos de todos los sujetos.
Sesgo de información	Informe selectivo de resultados	Riesgo bajo	Cita: "Todos los datos se analizaron...". Aparentemente se analizan todos los datos de todos los sujetos.

6. Larson et al (2006) (39) estudiaron los efectos de los lipopolisacáridos y de la interleucina-1 β (IL-1 β) en la ingesta de sacarosa como refuerzo primario y la preferencia por un ambiente que se emparejaba a la sacarosa como refuerzo condicionado. Para ello experimentaron con 44 ratas Wistar agrupadas en parejas.

La intervención de interés fue la inyección intraperitoneal de lipopolisacárido o interleuquina-1 β recombinante de rata y la exposición a sacarosa, frente a un ambiente condicionado con sacarosa. Se hicieron 3 experimentos en los cuales se usaron los test ANOVA, T-test para muestras apareadas y la prueba D – de Cohen.

Resultados y conclusiones:

Se observó que los lipolisacáridos y la IL-1 β disminuyeron la ingesta de sacarosa, sin embargo, no tuvieron efecto en la expresión de PLC por la sacarosa. Además, se mostró una PLC por la sacarosa si las ratas estaban privadas de agua, pero no era así si se probaban después de un acceso libre al agua.

Concluyeron que existía un efecto diferente en la activación del sistema inmunitario en los comportamientos del apetito mantenidos por refuerzos primarios y acondicionados.

Además, se mostró que la preferencia de lugar inducida por la sacarosa era sensible al estado motivacional de los sujetos en el momento de la prueba.

Riesgo de sesgo:

Tipo de sesgo	Dominio	Evaluación	Apoyo
Sesgo de selección	Generación de secuencias	Riesgo alto	Cita: "Las ratas se inyectaron con solución salina fisiológica, lipopolisacárido o interleuquina-1 β ". No se especifica aleatorización.
	Características de línea base	Riesgo bajo	Cita: "Cuarenta y cuatro ratas Wistar que pesaban 350–400 g". Igualdad de condiciones pretest.
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo alto	Cita: "Los sujetos fueron cuarenta y cuatro ratas Wistar [Harlan, Indianápolis, IN] que pesaban 350–400 g". No se especifica ocultamiento.
Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Riesgo alto	Cita: "Se alojaron en parejas en jaulas de plástico y se mantuvieron en un ciclo de luz: oscuridad de 12 h: 12 h". No se especifica aleatorización.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Las ratas se inyectaron con solución salina fisiológica, lipopolisacárido". No se especifica cegamiento.
Sesgo de detección	Evaluación de resultados aleatorios	Riesgo bajo	Cita: "Todos los animales estuvieron igualmente expuestos a su lado no preferido (emparejado con sacarosa) y preferido (emparejado con agua)". Aparentemente, se evalúa el comportamiento de todos los sujetos para cada experimento.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "La preferencia de lugar observada en los Experimentos 1 y 2". No se habla de cegamiento en los evaluadores.
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	Cita: "Todos los animales estuvieron igualmente expuestos a su lado no preferido (emparejado con sacarosa) y preferido (emparejado con agua)". Aparentemente, se evalúa el comportamiento de todos los sujetos para cada experimento.
Sesgo de información	Informe selectivo de resultados	Riesgo bajo	Cita: "Todos los animales estuvieron igualmente expuestos a su lado no preferido (emparejado con sacarosa) y preferido (emparejado con agua)". Aparentemente, se evalúa el comportamiento de todos los sujetos para cada experimento.
Otros	Otras fuentes de sesgo	Riesgo alto	Cita: "Se utilizó un procedimiento de preferencia de lugar". No se especifica el porqué.

7. Zhang et al (2013) (40) tenían como objetivo principal demostrar los efectos de refuerzo y de dependencia física inducidos por la sacarosa en gusanos planarias. Para ello se hicieron 2 ensayos, uno para cuantificar la respuesta de abstinencia, y otro que cuantifica los efectos de refuerzo utilizando un diseño de PLC. Se usaron grupos de 10 sujetos.

Los grupos de interés experimental fue condicionamiento con agua, sacarosa y antagonistas de la dopamina. El grupo control fue condicionamiento solo con agua. Se usaron test ANOVA y T- test para muestras apareadas, posteriormente se aplicaron pruebas Dunnett o Bonferroni para identificar diferencias entre grupos individuales.

Resultados y conclusiones:

Comprobaron que la sacarosa provoca respuestas de abstinencia en planarias. También vieron que la sacarosa y la glucosa (pero no la lactulosa) producen una PLC en estos sujetos. Los antagonistas de la dopamina D1 y D2 inhiben el desarrollo de una preferencia por la sacarosa en estos animales.

Concluyeron en base a estos resultados, que los efectos de recompensa, abstinencia y refuerzo en un ambiente con sacarosa se conservan en gran medida en una gran parte de las especies animales. Las planarias ofrecen un modelo de invertebrados para brindar información sobre los efectos farmacológicos de la sacarosa y los edulcorantes relacionados.

También dedujeron que los efectos de PLC por la sacarosa se desarrollan sólo con el funcionamiento activo de sistema dopaminérgico.

Todo esto sugiere que los mecanismos subyacentes a la eficacia del refuerzo por la sacarosa están altamente conservados en planarias.

Riesgo de sesgo:

Tipo de sesgo	Dominio	Evaluación	Apoyo
Sesgo de selección	Generación de secuencias	Riesgo alto	Cita: "Planarias individuales se sacaron al azar de sus frascos caseros y se colocaron durante 60 minutos en una placa de Petri transparente". No es un método de aleatorización fiable para asignar a grupos intervención y control.
	Características de línea base	Riesgo bajo	Cita: "Las planarias se mantuvieron en la solución acuosa proporcionada por Carolina Biological Supply, se aclimataron a temperatura ambiente (21 ° C)". Acondicionamiento de base idéntico.
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo alto	Cita: "Se retiraron las planarias de ambos grupos y se colocaron en otra placa de Petri que contenía agua o sacarosa al 1% durante 5 minutos, durante los cuales se cuantificaron la motilidad y los frotis". No hay ocultamiento.
Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Riesgo alto	Cita: "Se sacaron al azar de sus frascos caseros y se colocaron durante 60 minutos en una placa de Petri transparente (5,5 cm de diámetro) que contenía agua o una solución de sacarosa al 1%". No hay aleatorización.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Se retiraron las planarias de ambos grupos y se colocaron en otra placa de Petri que contenía agua o sacarosa". No hay cegamiento.
Sesgo de detección	Evaluación de resultados aleatorios	Riesgo alto	Cita: "Se determinó el tiempo pasado en el entorno no preferido...". No hay aleatorización y tampoco se especifica si fueron analizadas todas las planarias.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Se determinó el tiempo pasado en el entorno...". No se especifica cegamiento.
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Riesgo alto	Cita: "Las planarias que preferían un entorno ligero durante la prueba previa se excluyeron del análisis de datos de CPP". No se explica cómo trataron los datos excluidos, ni el porqué de la exclusión.
Sesgo de información	Informe selectivo de resultados	Riesgo indeterminado	Cita: "Se determinó el tiempo pasado en el entorno no preferido...". No se especifica.
Otros	Otras fuentes de sesgo	Riesgo bajo	Cita: "Los experimentos de CPP utilizaron un diseño sesgado para capitalizar la preferencia natural de las planarias por la oscuridad". Se explica el porqué del uso de este paradigma "sesgado".

8. Buffalari et al (2014) (41) examinaron el efecto de la nicotina en la PLC en contextos en combinación con cocaína o sacarosa utilizando un paradigma experimental de condicionamiento de lugar. Para ello experimentaron con 36 sujetos divididos en 2 grupos de ratas Sprague-Dawley macho.

Al grupo de interés experimental se intervenía con una inyección subcutánea de nicotina. El grupo control se inyectó con una solución salina, también subcutánea. Para comparar los resultados se usó un test ANOVA, posteriormente el test Tukey y análisis correlacionales de dos colas.

Resultados y conclusiones:

Observaron que las ratas mostraban una PLC en contextos con sacarosa o cocaína. Además, la nicotina aumentaba la expresión de PLC por ambas. Los análisis de correlación no revelaron una relación significativa entre la preferencia inicial de sacarosa y el aumento de nicotina. Los análisis de correlación revelaron una relación significativa entre la preferencia inicial de sacarosa y el aumento de nicotina.

Concluyeron que existía una interacción positiva entre la nicotina y la ingesta de otras drogas (cocaína) o alimentos (sacarosa). Además, dedujeron que los hallazgos evidenciaban un mecanismo que podía subyacer en la dependencia de drogas y la obesidad.

Riesgo de sesgo:

Tipo de sesgo	Dominio	Evaluación	Apoyo
Sesgo de selección	Generación de secuencias	Riesgo bajo	Cita: "Las ratas se asignaron al azar a los grupos de acondicionamiento de sacarosa (n = 14) o cocaína (n = 13)". Asignación al azar.
	Características de línea base	Riesgo bajo	Cita: "Se ordenó que pesaran 200-225 g al llegar, se alojaron individualmente en jaulas de malla de alambre suspendidas en una habitación de la colonia con temperatura y humedad controlada en un ciclo de luz / oscuridad invertido (luces apagadas a las 7 am) con acceso ad lib a alimentos y agua". Condicionamiento idéntico pretest.
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo alto	Cita: "Las ratas se asignaron al azar a los grupos de acondicionamiento de sacarosa (n = 14) o cocaína (n = 13)". No especifica cegamiento.
Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Riesgo alto	Cita: "Se alojaron individualmente en jaulas de malla de alambre suspendidas en una habitación de la colonia...". No explica aleatorización de vivienda.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Se alojaron individualmente en jaulas de malla de alambre suspendidas en una habitación de la colonia...". No explica cegamiento de cuidadores e investigadores.
Sesgo de detección	Evaluación de resultados aleatorios	Riesgo bajo	Cita: "Todos los animales se sometieron a una evaluación...". Se evalúan todos los sujetos. No se da lugar a sesgo de evaluación de resultados aleatorios.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Todos los animales se sometieron a una evaluación...". No se especifica cegamiento de investigadores.
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	Cita: "Todos los animales se sometieron a una evaluación...". Se evalúan todos los sujetos. No se da lugar a sesgo datos de resultados incompletos.
Sesgo de información	Informe selectivo de resultados	Riesgo bajo	Cita: "Todos los animales se sometieron a una evaluación...". Se evalúan todos los sujetos. No se da lugar a sesgo de informe selectivo de resultados.

9. Rorabaugh et al (2015) (42) investigaron en ratas si el acceso intermitente a soluciones isocalóricas de sacarosa, glucosa o fructosa, producen patrones distintos de atracones azúcares. Examinaron también si estos atracones de oligosacáridos alteraban la activación dinámica en ratas por cocaína u otra recompensa, usando un modelo experimental de PLC. Para ello experimentaron con 4 grupos de 10 ratas Sprague-Dawley macho. De los cuales, 3 fueron expuestos a soluciones al 8 % de sacarosa, glucosa y fructosa, respectivamente (contrastando con cocaína). El grupo restante fue el grupo control con agua.

Los resultados de los grupos fueron comparados con un test de análisis de varianza de medidas repetidas (RMANOVA), posteriormente se compararon con los test Dunnett y Tukey.

Resultados y conclusiones:

Se vio que el acceso intermitente a soluciones al 8 % de sacarosa, glucosa y fructosa, estimulaba en diferentes magnitudes el consumo en forma de atracón de los azúcares. Además, se estimuló de manera diferente la PLC de cocaína en las ratas. Concretando más, la glucosa produjo niveles bajos de atracones y abolió el PLC de cocaína, mientras que la fructosa produjo un alto comportamiento de atracón y conservó el PLC de cocaína. Por tanto, podríamos resumir que el acceso intermitente a soluciones al 8 % de estos oligosacáridos produjo atracones en diferentes magnitudes el siguiente orden: (atracones de fructosa \approx atracones de sacarosa) > atracones de glucosa.

Sin embargo, el consumo diario (cada 12 h) de soluciones de los oligosacáridos, fue comparable entre grupos de sacarosa, glucosa y fructosa.

Concluyeron que estos 3 oligosacáridos producen grados diferentes de atracón y de recompensa por la cocaína. Por ello dedujeron que los diferentes azúcares pueden participar de distinta manera y cambiar los circuitos de recompensa en el cerebro.

Razonaron que un análisis con más detalle sobre los circuitos neuronales estimulados por cada tipo de sacárido podría proporcionar información útil sobre las regiones del cerebro que contribuyen a la recompensa por este tipo de alimento. De esta forma, obteniendo una mayor comprensión de cómo estos componentes influyen en su ingesta y la recompensa que producen, podría mejorar nuestro entendimiento sobre las formas de limitar su consumo, al igual que el de otros alimentos potencialmente sabrosos.

Riesgo de sesgo:

Tipo de sesgo	Dominio	Evaluación	Apoyo
Sesgo de selección	Generación de secuencias	Riesgo alto	Cita: "Los animales se sometieron a una sesión de acondicionamiento diaria de 30 minutos". No hay asignación aleatoria.
	Características de línea base	Riesgo bajo	Cita: "...ratas Sprague-Dawley macho (Charles River Laboratories, Wilmington, MA, EE. UU.), que pesaban 200-220 g al llegar. Se utilizó un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas durante las pruebas". Condicionamiento pretest idéntico.
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo alto	Cita: "Los animales se sometieron a una sesión de acondicionamiento diaria de 30 minutos...". No hay ocultamiento especificado.
Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Riesgo alto	Cita: "Las ratas se alojaron individualmente con alimento...". Las viviendas no se aleatorizan.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Las ratas se alojaron individualmente con alimento...". No se ciegan a los investigadores.
Sesgo de detección	Evaluación de resultados aleatorios	Riesgo bajo	Cita: "Se evaluó el CPP de la cocaína en ratas con antecedentes de ingesta de azúcar...". Se evalúan todos los sujetos.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Se evaluó el CPP de la cocaína en ratas con antecedentes de ingesta de azúcar...". No se ciega a los investigadores.
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	Cita: "Se evaluó el CPP de la cocaína en ratas con antecedentes de ingesta de azúcar...". Se evalúan todos los sujetos.
Sesgo de información	Informe selectivo de resultados	Riesgo bajo	Cita: "Se evaluó el CPP de la cocaína en ratas con antecedentes de ingesta de azúcar...". Se evalúan todos los sujetos.

10. Mohammed et al (2018) (43) estudiaron los efectos de la sacarosa en un modelo experimental con animales invertebrados. Su objetivo fue caracterizar el desarrollo de una PLC y del fenómeno de tolerancia como ejemplos de respuestas de condicionamiento clásico de Pavlov. Para ello evaluaron la adquisición y el bloqueo de respuestas de PLC comparando el efecto al bloquear los receptores de dopamina D1. Experimentaron con 96 planarias marrones.

Se hizo un acondicionamiento diferencial con agua, sacarosa y antagonistas de la dopamina, frente a un acondicionamiento con agua. Para comparar los grupos se utilizó un test estadístico ANOVA.

Resultados y conclusiones:

Comprobaron que los animales que estaban expuestos a una solución de sacarosa al 10 % desarrollaron una PLC que posteriormente se extinguió en ausencia de recompensa (sacarosa). Una reexposición a la sacarosa, bastó para restablecer la respuesta de PLC. Un mismo procedimiento de entrenamiento produjo el desarrollo de una tolerancia específica en el contexto de sacarosa.

Concluyeron que la PLC que se indujo por la sacarosa, se puede caracterizar como una respuesta clásica pavloviana. Y que la comparación de animales tratados con antagonista de dopamina D1 (SCH-23390), con animales control, mostró que el establecimiento de PLC, pero no el desarrollo de tolerancia, está mediado por el sistema de recompensa de dopamina.

Riesgo de sesgo:

Tipo de sesgo	Dominio	Evaluación	Apoyo
Sesgo de selección	Generación de secuencias	Riesgo bajo - indeterminado	Cita: "Los animales se asignaron al azar a uno de dos grupos: el grupo de control (n = 16) y el D-Ant (n = 16) que se trató con antagonista de dopamina durante el entrenamiento...". Grupos asignados al azar en uno de los experimentos, en los otros no se especifica.
	Características de línea base	Riesgo bajo	Cita: "Los gusanos planos se mantuvieron en un recipiente de plástico lleno con dos litros de agua tratada con 1 ml / l de Aquasafe (Aquasafe, Tetra, Alemania). La colonia planaria se mantuvo a una temperatura ambiente de 20 ° C (± 2) con un ciclo de luz de 14/10 h". Igualdad de condiciones pretest.
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo alto	Cita: "Los animales se asignaron al azar a uno de dos grupos...". No se especifica ocultamiento en la asignación.
Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Riesgo alto	Cita: "Los gusanos planos se mantuvieron en un recipiente de plástico lleno con dos litros de agua tratada con 1 ml / l de Aquasafe". No se especifica aleatorización en el alojamiento.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Fueron asignados a una de dos condiciones experimentales...". No se especifica cegamiento de los investigadores.
Sesgo de detección	Evaluación de resultados aleatorios	Riesgo bajo	Cita: "Después de completar la fase de entrenamiento, a todos los animales se les administró una prueba de CPP...". Se evalúa a todos los sujetos.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "...analizamos el efecto de la exposición a la sacarosa y el agua sobre la actividad en los bloques de ensayos para los dos grupos experimentales por separado...". No hay cegamiento en la obtención de resultados.
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	Cita: "Después de completar la fase de entrenamiento, a todos los animales se les administró una prueba de CPP". Se evalúa a todos los sujetos. Sin exclusiones.
Sesgo de información	Informe selectivo de resultados	Riesgo bajo	Cita: "Después de completar la fase de entrenamiento, a todos los animales se les administró una prueba de CPP". Se evalúa a todos los sujetos. No hay lugar para este sesgo.

11. Smail-Crevier et al (2018) (17) investigaron si la recompensa producida por la ingesta de alimentos está influida por mecanismos opioides endógenos, los cuales pueden verse alterados por una excesiva alimentación. Se estudió si la prueba de ingesta de sacarosa en forma de atracón modifica el desarrollo posterior de una PLC para sacarosa y morfina en ratas adultas. Se experimentó con 8 grupos de 8 sujetos de ratas Long-Evans machos y hembras.

Los grupos de interés experimental tenían acceso a sacarosa, que se compararon con grupos con acceso a agua. Para compara los grupos se usaron test ANOVA y pruebas t para muestras independientes. Posteriormente se usó el test de Bonferroni.

Resultados y conclusiones:

Observaron que la ingesta intermitente de sacarosa provocó un consumo excesivo, definido como un aumento del consumo en la primera hora. La ingesta diaria fue muy similar en los grupos con acceso continuo e intermitente a sacarosa. En pruebas posteriores, todas las ratas desarrollan una PLC con soluciones de sacarosa al 15 % de concentración, con excepción en aquellas a las que se le dio acceso intermitente cada 12 h.

En un experimento aparte, todos los grupos mostraron una PLC a la morfina.

Concluyeron que la ingesta de sacarosa en atracones, no solo aumenta el consumo, sino que interrumpe el procesamiento de recompensa, pero sin afectar al aprendizaje entre el estímulo y la recompensa.

Riesgo de sesgo:

Tipo de sesgo	Dominio	Evaluación	Apoyo
Sesgo de selección	Generación de secuencias	Riesgo bajo	Cita: "Se asignaron al azar sesenta y cuatro ratas (32 hembras y 32 machos) a los grupos (n = 8 cada uno)". Asignación al azar de los grupos.
	Características de línea base	Riesgo bajo	Cita: "Se alojaron en jaulas de policarbonato (45.5 × 24 × 21 cm) dentro de una habitación con clima controlado (21 ° C) y en un ciclo de luz de marcha atrás de 12:12 h. Las pruebas de comportamiento se llevaron a cabo durante el ciclo de oscuridad". Igualdad de condiciones para los grupos.
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo alto	Cita: "Se asignaron al azar sesenta y cuatro ratas". No se especifica cegamiento.
Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Riesgo alto	Cita: "Se alojaron en jaulas de policarbonato (45.5 × 24 × 21 cm) dentro de una habitación con clima controlado". No especifica aleatoriedad en el alojamiento.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "La solución (mL) y la ingesta de comida (g) se midieron a la 1 y 12 h después de la presentación". No se especifica cegamiento.
Sesgo de detección	Evaluación de resultados aleatorios	Riesgo bajo	Cita: "La ingesta de alimentos disminuyó en todos los grupos en las sesiones...". Se analizan todos los individuos de la investigación.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "La ingesta de solución (mL) y Chow (g) se midió 1 h, 12 h, y 24 h después de la presentación". No se especifica el cegamiento de los investigadores.
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	Cita: "La ingesta de alimentos disminuyó en todos los grupos en las sesiones...". Se analizan todos los individuos de la investigación.
Sesgo de información	Informe selectivo de resultados	Riesgo bajo	Cita: "La ingesta de alimentos disminuyó en todos los grupos en las sesiones...". Se analizan todos los individuos de la investigación.

12. Flores et al (2018) (44) investigaron si la exposición a fluoxetina produce cambios permanentes en la sensibilidad a las propiedades gratificantes de la cocaína y la sacarosa. Para ello experimentaron con 125 ratones C57BL/6 hembra.

La exposición a fluoxetina fue la variable en el grupo de interés, frente a la exposición a agua en el grupo control. Se utilizaron pruebas ANOVA y T de student para la comparación de los resultados. Posteriormente se aplicó una prueba de Tukey.

Resultados y conclusiones:

Observaron que la exposición a fluoxetina en ratones adolescentes disminuía la preferencia por la cocaína en la edad adulta. La exposición a fluoxetina en ratones adolescentes también disminuía la preferencia de sacarosa en la edad adulta. La exposición a la fluoxetina en adultos reduce la preferencia por la cocaína en el futuro, así como la preferencia de sacarosa.

Con estos resultados concluyeron que la preexposición a fluoxetina en la adolescencia o en la edad adulta del ratón, produce una disminución permanente de la sensibilidad a las propiedades gratificantes de las recompensas naturales y farmacológicas en este tipo de ratones.

Riesgo de sesgo:

Tipo de sesgo	Dominio	Evaluación	Apoyo
Sesgo de selección	Generación de secuencias	Riesgo bajo	Cita: "...se seleccionaron al azar grupos separados de ratones hembra PD35 para recibir fluoxetina durante el mismo número de días...". Asignación al azar de los grupos.
	Características de línea base	Riesgo bajo	Cita: "Los ratones se alojaron en jaulas de polipropileno (3-4 por jaula), que estaban empacadas con virutas de madera, y tenían acceso a alimentos y agua ad libitum. La sala de la colonia se mantuvo a una temperatura entre 21 y 23 ° C, en un ciclo de luz / oscuridad de 12 horas (las luces se encienden a las 07:00)". Características de base idénticas en los grupos.
	Ocultamiento de la asignación	Riesgo alto	Cita: "Se seleccionaron al azar grupos separados de ratones hembra...". No se especifica el ocultamiento en la asignación.
Sesgo de rendimiento	Vivienda aleatoria	Riesgo alto	Cita: "Los ratones se alojaron en jaulas de polipropileno (3-4 por jaula), que estaban empacadas con virutas de madera, y tenían acceso a alimentos y agua ad libitum". No se especifica un alojamiento al azar.
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Se seleccionaron al azar grupos separados de ratones hembra...". No se especifica el cegamiento de los investigadores.
Sesgo de detección	Evaluación de resultados aleatorios	Riesgo bajo	Cita: "Los análisis post hoc revelaron que, en comparación con los controles (n = 63), los ratones expuestos a FLX (n= 62)". Se analizan todos los resultados de todos los sujetos (n = 125).
	Cegador	Riesgo alto	Cita: "Los datos se calcularon como una puntuación de preferencia". Los datos no especifican el cegamiento de los investigadores.
Sesgo de desgaste	Datos de resultados incompletos	Riesgo bajo	Cita: "Los análisis post hoc revelaron que, en comparación con los controles (n = 63), los ratones expuestos a FLX (n= 62)". Se analizan todos los resultados de todos los sujetos (n = 125). Sin exclusiones.
Sesgo de información	Informe selectivo de resultados	Riesgo bajo	Cita: "Los análisis post hoc revelaron que, en comparación con los controles (n = 63), los ratones expuestos a FLX (n= 62)". Se analizan todos los resultados de todos los sujetos (n = 125).
Otros	Otras fuentes de sesgo	Riesgo bajo	Cita: "La posición de la botella de sacarosa se compensó (izquierda vs derecha) en las diferentes jaulas para controlar el posible sesgo de preferencia lateral". Se corrigió el posible sesgo para la preferencia del animal.

RIESGO DE SESGO ENTRE LOS ESTUDIOS

Se dan diferencias en los resultados de cada estudio debido a las distintas metodologías empleadas y las diferentes condiciones a las que son expuestas los sujetos. Además, cada estudio utiliza un test estadístico diferente y los resultados de la PLC se presentan en varias formas, como se ha especificado en el apartado “medidas de resumen” en métodos.

Las diferencias entre los resultados de los estudios también podrían verse influidas por el uso de distintas especies animales, ya que es posible que cambie la neuro-fisiología específica de los sujetos de estudio. También pueden cambiar los resultados con el uso de animales de diferente sexo, debido a factores hormonales.

SÍNTESIS DE RESULTADOS

En las siguientes 4 tablas se incluye la síntesis de los datos extraídos, tras analizar los artículos. En la primera columna de la izquierda se presenta el título del artículo, autores, fecha de publicación y país / sede de los estudios. En la fila correspondiente a cada artículo, se plantea un resumen de todos los datos expuestos en el apartado “lista de datos” en “métodos”.

Se incluye en la última columna la puntuación obtenida en las escalas QARTS y CAMARADES. También el cuartil (índice de impacto) del año de la revista en la que se publicó el artículo.

Título	Objetivos	Especie / transgénico	Intervención interés	Análisis estadístico	Resultados	Conclusión	Calidad metodológica
Autores Fecha publicación País / Sede		Sexo Peso	Número sujetos Número grupos				Intervención control
1. Reward and reinforcement produced by drinking sucrose - Two processes that may depend on different neurotransmitters.	Evaluación de la capacidad del consumo de sacarosa para producir una PLC.	Ratas Wistar (colonia local)	Consumo cis (z) -flupentixol, o Naloxona + solución de sacarosa.	ANOVA Tukey HSD	Diferencia de tiempo en el compartimento reforzado: 4.35, p = 0.013 La naloxona bloquea la PLC por la sacarosa, el cis (z) – flupentixol no.	La preferencia de lugar producida por el consumo de sacarosa fue bloqueada de manera efectiva por algunas dosis de naloxona, a diferencia que con cis (z) - flupentixol.	QARTS: 17/20 CAMARADES: 4/10 Q: 2
Anders Ågmo, Adriana Galvanm, Blanca Talamantes. 18 / 04 / 1994 México / Departamento de Psicología, Universidad Anáhuac, Ciudad de México.		Macho 300-400 g	Consumo solución de sacarosa.				32 sujetos 4 grupos con 8 sujetos
2. Lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus increase sucrose consumption but do not affect discrimination or contrast effects.	Estudio del papel del NTPP en la recompensa y la motivación.	Ratas Lister Hooded (Charles River, Margate, Reino Unido)	Lesión NTPP (inyección ibotenate).	ANOVA	Tanto las ratas de lesión simulada como las lesionadas verdaderamente consumieron mayores cantidades de una solución de sacarosa a medida que aumentaba la concentración y el nivel de privación de alimento. Todas las ratas consumieron más de la concentración más alta de sacarosa entre las opciones. Ambos grupos mostraron efectos de contraste cuando la concentración de sacarosa cambió de 32% a 4%. Las lesiones aumentaron el consumo de sacarosa cuando las ratas tenían restringido el alimento.	Las lesiones del NTPP no interrumpen la motivación primaria o la capacidad de evaluar y responder a los cambios en la fuerza de la recompensa. El NTPP puede estar involucrado en la formación de asociaciones entre más de un estímulo novedoso y un incentivo y la capacidad de asistir a estímulos de recompensa cuando las demandas de la tarea aumentan (alimento restringido). Las lesiones del NTPP interrumpen el flujo de información del estriado dorsal, que se ocupa de la integración sensoriomotora.	QARTS: 16/20 CAMARADES: 4/10 Q: 1
Olmstead, Mary C., Inglis, Wendy L., Bordeaux, Chris P., Clarke, Emily J., Wallum, Nick P., Everitt, Barry J., Robbins, Trevor W. 25 / 01 / 1999 Reino Unido / Departamento de Psicología Experimental, Universidad de Cambridge, Cambridge.		Macho 250 - 300 g	Lesión simulada (inyección tampón fosfato).				32 sujetos agrupados en parejas.
3. The effects of excitotoxic lesions of the pedunculopontine tegmental nucleus on conditioned place preference to 4%, 12% and 20% sucrose solutions.	Estudio del papel del NTPP en el comportamiento relacionado con la recompensa.	Ratas Lister Hooded (Charles River, Reino Unido)	Lesión NTPP (inyección ibotenate)	ANOVA	Las ratas con lesión del NTPP consumieron más sacarosa que las de lesión simulada en los grupos de sacarosa al 12% y al 20%. Las ratas con lesión simulada y con lesión verdadera consumieron la misma cantidad de sacarosa al 4%. Tanto los grupos de lesión simulada como de lesión verdadera tendían a consumir más sacarosa en general a medida que avanzaban las sesiones de acondicionamiento.	Las lesiones excitotóxicas del NTPP no impiden la adquisición de PLC al 12 % o al 20% de concentración en la solución de sacarosa. El grado de PLC mostrado por las ratas lesionadas no es diferente del que muestran los controles, a pesar del mayor consumo de estas concentraciones de sacarosa por las ratas lesionadas. La percepción de recompensa es normal en ratas lesionadas verdaderamente y sugieren que el aumento en el consumo de altas concentraciones de solución de sacarosa por parte de ratas lesionadas se debe a un deterioro en la inhibición del comportamiento en condiciones de excitación motivacional.	QARTS: 16/20 CAMARADES: 5/10 Q: 2
Helen L.Alderson, Trisha A, Jenkins, Rouba Kozak, Mary P Latimer, Philip Winn. 13 / 09 / 2001 Reino Unido / Escuela de Psicología, Universidad de St. Andrews, St. Andrews, Fife, Escocia.		Macho 291.6 g - 402.1 g	Lesión simulada (inyección tampón fosfato)				67 sujetos 2 grupos de 41 y 26 sujetos.

Título	Objetivos	Especie / transgénico	Intervención interés	Análisis estadístico	Resultados	Conclusión	Calidad metodológica
Autores Fecha publicación País / Sede		Sexo Peso	Intervención control				Sesgos
4. Leptin reverses sucrose-conditioned place preference in food-restricted rats.	Probar la hipótesis: la restricción de alimentos mejora el desarrollo de un PLC para gránulos de sacarosa bajos en calorías.	Ratas albinas (Simonsen) Macho 300 – 350 g	Inyección intraperitoneal α -flupentixol, leptina o restricción de alimento.	ANOVA T-test no apareado	Utilizando gránulos de sacarosa como recompensa, observamos que una preferencia de lugar significativa estaba condicionada en ratas con alimentación restringida, pero no alimentadas a voluntad. Este PLC se revirtió mediante el tratamiento con el antagonista del receptor de dopamina α -flupentixol o mediante reemplazo subcutáneo crónico de leptina en ratas con restricción de alimentos durante el protocolo de entrenamiento.	La señalización dopaminérgica y la caída de las concentraciones plasmáticas de leptina contribuyen a la PLC de ratas con restricción alimenticia. La hipoleptinemia produce adaptaciones del comportamiento durante los estados de privación de energía.	QARTS: 17/20 CAMARADES: 5/10 Q: 3
Dianne P Figlewicz, Michael S Higgins, Scott B Ng-Evans, Peter J Havelc. 04 / 06 / 2001 Estados Unidos		30 sujetos 2 grupo de 15 sujetos	Inyección intraperitoneal solución salina				Selección Rendimiento
5. An examination of the effects of bilateral excitotoxic lesions of the pedunculo pontine tegmental nucleus on responding to sucrose reward.	Estudiar los efectos de las lesiones excitotóxicas bilaterales del NTPP sobre la ingesta de sacarosa.	Ratas Lister Hooded (Charles River) Macho Peso medio: 342,2 g	Lesión NTPP (inyección ibotenato) N = 14	ANOVA Tukey-HSD post-hoc test	Los datos presentados aquí muestran que cuando se usa el 20% de sacarosa como recompensa, las ratas lesionadas forman PLC normal, ya sea en condiciones de privación de alimentos y no privadas. Su comportamiento en las pruebas de PLC fue idéntico a los controles en términos de la cantidad de tiempo invertido en los lados emparejados y no emparejados, y en la cantidad de locomoción mostrada durante las pruebas. El único punto de diferencia entre los grupos en estas pruebas de PLC fue la cantidad de solución de sacarosa consumida por las ratas lesionadas privadas de alimento, que fue significativamente mayor que la cantidad consumida por las ratas de control también privadas. El consumo de sacarosa en jaulas fue desinhibido en concentraciones más altas en ratas lesionadas tanto privadas como no privadas Cuando se les permite consumir un 20% de solución de sacarosa, las ratas lesionadas con PPTg compensan reduciendo la ingesta de comida de laboratorio, manteniendo así un nivel normal de ingesta de energía general.	El NTPP no es crucial para la percepción de la recompensa per se, sino que es importante para controlar la respuesta relacionada con la recompensa, especialmente en condiciones de gran excitación motivacional.	QARTS: 17/20 CAMARADES: 4/10 Q. 2
Glenda L Keating, Susannah C Walker, Philip Winn. 20 / 02 / 2002 Reino Unido / Escuela de Psicología, Universidad de St. Andrews, St. Andrews, Fife KY16 9JU, Escocia.		31 sujetos 2 grupos de 14 y 17 sujetos	Lesión simulada (inyección tampón fosfato) N = 17				Selección Rendimiento Detección
6. Lipopolysaccharide and interleukin-1 β decrease sucrose intake but do not affect expression of place preference in rats.	Probar los efectos de los lipopolisacáridos y la interleucina-1 β (IL-1 β) en la ingesta de sacarosa (refuerzo primario) y la preferencia por un ambiente emparejado con sacarosa (refuerzo condicionado).	Ratas Wistar (Harlan, Indianápolis) Indeterminado 350 – 400 g	Inyección intraperitoneal lipopolisacárido o interleucina-1 β recombinante de rata + exposición a sacarosa	ANOVA T-test muestras apareadas D de Cohen	Los lipolisacáridos y la IL-1 β disminuyeron la ingesta de sacarosa, pero no tuvieron efecto en la expresión de una preferencia de lugar inducida por la sacarosa Se demostró una preferencia de lugar inducida por la sacarosa si las ratas se prueban cuando carecían de agua, pero no si se probaban después del acceso libre al agua	Efecto diferencial de la activación del sistema inmunitario en los comportamientos apetitivos mantenidos por refuerzos primarios y condicionados. Se mostró que la preferencia de lugar inducida por la sacarosa es sensible al estado motivacional de los sujetos en el momento de la prueba.	QARTS: 18/20 CAMARADES: 3/10 Q: 3
Susan J.Larson. 06 / 06 / 2006 Estados Unidos / Departamento de Psicología, Concordia College, 56562, 901 8th St South, Moorhead, MN 56562.		44 sujetos Agrupados en parejas	Exposición sacarosa				Selección Rendimiento Detección PLC sesgado

Título	Objetivos	Especie / transgénico	Intervención interés	Análisis estadístico	Resultados	Conclusión	Calidad metodológica
Autores Fecha publicación País / Sede		Sexo Peso	Número sujetos Número grupos				Intervención control
7. Sucrose produces withdrawal and dopamine-sensitive reinforcing effects in planarians.	Demostrar los efectos de refuerzo y dependencia física producidos por la sacarosa en planarias.	Planarias (Dugesia dorotocephala) Hermafrodita	Acondicionamiento con agua, sacarosa y antagonistas de la dopamina.	ANOVA Dunnett	La sacarosa provoca respuestas de abstinencia en las planarias.	Los efectos de recompensa, refuerzo y abstinencia del azúcar se conservan en gran medida en todas las especies.	QARTS: 20/20 CAMARADES: 5/10 Q: 2
Charlie Zhang, Christopher S. Tallarida, Robert B. Raffa, Scott M. Rawls 13 / 02 / 2013 Estados Unidos / Filadelfia		Número indeterminado Grupos de 10 sujetos	Acondicionamiento con agua	Bonferroni T de Student para muestras apareadas	La sacarosa y la glucosa producen PLC en las planarias. La lactulosa no produce PLC en las planarias. Los antagonistas de dopamina D1 y D2 inhiben el desarrollo de la preferencia de sacarosa en las planarias.	Las planarias ofrecen un modelo de invertebrados para brindar información sobre los efectos farmacológicos de la sacarosa y los edulcorantes relacionados. Los efectos condicionantes del lugar de la sacarosa se desarrollan solo en presencia de un sistema activo de dopamina. Todo esto sugiere que los mecanismos subyacentes a la eficacia reforzante del azúcar de mesa están altamente conservados.	Selección Rendimiento Detección Desgaste
8. Nicotine enhances the expression of a sucrose or cocaine conditioned place preference in adult male rats.	Examinar si la nicotina aumenta la preferencia por contextos combinados con cocaína o sacarosa utilizando un procedimiento de acondicionamiento de lugares.	Ratas Sprague-Dawley (Harlan Farms, Indianapolis) Macho 200-225 g	Inyección subcutánea nicotina	ANOVA	Las ratas mostraron una preferencia de lugar a los contextos emparejados con cocaína o sacarosa.	Interacción entre la nicotina y la ingesta de otros medicamentos o alimentos. Los hallazgos proporcionan un mecanismo adicional que puede subyacer a estos efectos y que puede tener implicaciones para la dependencia de drogas y la obesidad.	QARTS: 18/20 CAMARADES: 4/10 Q: 2
Deanne M. Buffalari, Nana Yaa A., Marfo, Tracy T. Smith, Melissa E. Levin, Matthew T. Weaver, Edda Thiels, Alan F. Sved, Eric C. Donny 24 / 06 / 2014 Estados Unidos		36 sujetos 2 grupos de 14 (sacarosa) y 13 (cocaína) sujetos 9 sujetos excluidos	Inyección subcutánea solución salina	Tukey Test de correlación	La nicotina aumenta la expresión de una preferencia de lugar por la sacarosa o la cocaína. La magnitud de la mejora se correlacionó significativamente con la preferencia inicial de cocaína.		Selección Rendimiento Detección
9. Differences in bingeing behavior and cocaine reward following intermittent access to sucrose, glucose or fructose solutions.	Examinar en ratas si el acceso intermitente a soluciones isocalóricas de sacarosa, glucosa o fructosa producen perfiles distintos de atracones de azúcar. Examinar si los atracones de azúcar anteriores alteran la activación del locomotor por la cocaína y / o la recompensa, en un paradigma de PLC.	Ratas Sprague-Dawley (Charles Rivers Laboratories, EE UU) Macho 200 y 220 g	3 grupos con soluciones al 8% de sacarosa, 8% de glucosa o 8% de fructosa respectivamente (contraste con cocaína).	RMANOVA Dunnett Tukey	En una concentración del 8%, el acceso intermitente a la sacarosa y sus componentes monosacáridos, glucosa y fructosa, estimuló en diferentes magnitudes el consumo excesivo de azúcar y afectó diferencialmente a la PLC de cocaína en ratas.	La fructosa, la glucosa y la sacarosa, producen grados diversos de atracones y recompensa de cocaína. Los azúcares mixtos pueden participar de manera diferente y cambiar los circuitos de recompensa dentro del cerebro. Un análisis más detallado de los circuitos neuronales estimulados por cada azúcar debería proporcionar información importante sobre las regiones del cerebro que contribuyen a la recompensa del azúcar. Obtener una mayor comprensión de cómo los componentes individuales influyen en la ingesta de azúcar y la recompensa puede mejorar nuestro entendimiento sobre las formas de limitar el azúcar y el consumo excesivo de alimentos potencialmente sabrosos.	QARTS: 17/20 CAMARADES: 7/10 Q: 2
J.M.Rorabaugh, J.M.Stratford, N.R.Zahniser 14 / 06 / 2015 Estados Unidos / Universidad de Colorado Anschutz, Campus médico, Escuela de Medicina, Aurora, CO 80045		40 sujetos 4 grupos de 10 sujetos	1 grupo con agua		El acceso intermitente a una solución de azúcar 8% produce atracones de fructosa = atracones de sacarosa > atracones de glucosa. En general, el consumo diario (12 h) de azúcar y comida fue comparable entre los grupos de sacarosa, glucosa y fructosa.		Selección Rendimiento Detección

Título	Objetivos	Especie / transgénico Sexo Peso	Intervención interés	Análisis estadístico	Resultados	Conclusión	Calidad metodológica
Autores Fecha publicación País / Sede		Número sujetos Número grupos	Intervención control				Sesgos
10. Dissociation of place preference and tolerance responses to sucrose using a dopamine antagonist in the planarian.	Abordar los efectos de la sacarosa en un modelo de invertebrados. Caracterizar el desarrollo de la PLC y la tolerancia como ejemplos de respuestas condicionadas de Pavlov. Evaluar la adquisición y extinción de las respuestas de PLC. Comparar el efecto de bloquear los receptores de dopamina D1 en la PLC y la tolerancia.	Planarias marrones (Dugesia) Hermafrodita	Acondicionamiento con agua, sacarosa y antagonistas de la dopamina.	ANOVA	Los animales expuestos a una solución de sacarosa al 10% en un contexto desarrollaron una PLC que posteriormente se extinguió en ausencia del agente de recompensa. Una exposición a la sacarosa per se, bastó para restablecer la respuesta de la PLC. El mismo procedimiento de entrenamiento condujo al desarrollo de una tolerancia específica al contexto de los efectos de la sacarosa.	La PLC inducida por la sacarosa, puede caracterizarse como una respuesta pavloviana estándar. La comparación de animales tratados con antagonista de dopamina D1 (SCH-23390) con animales control, mostró que el establecimiento de PLC, pero no el desarrollo de tolerancia, está mediado por el sistema de recompensa de dopamina.	QARTS: 16/20 CAMARADES: 5/10 Q: indef. (2)
Rafat A. Mohammed Jawad, Claire V. Hutchinson, Jose Prados 03 / 2018 Reino Unido, IraK		96 sujetos	Acondicionamiento con agua				Selección Rendimiento Detección
11. Binge-like intake of sucrose reduces the rewarding value of sucrose in adult rats.	Examinar la hipótesis: la recompensa de los alimentos está regulada, en parte, por mecanismos opioides endógenos que pueden verse alterados por una alimentación excesiva. Se estudió si la prueba de ingesta de sacarosa similar al atracón modifica el desarrollo posterior de una PLC para sacarosa y morfina en ratas adultas.	Ratas Long Evans (Charles River Laboratories, Montreal QC) Hembras / machos	Acceso a sacarosa	ANOVA P. De Machley F de Levene Pruebas t independientes Bonferroni	La ingesta intermitente inducida por el acceso a la sacarosa provocó un consumo excesivo, definido como un aumento del consumo en la primera hora. La ingesta diaria de sacarosa fue similar para los grupos de acceso continuo e intermitente. En una prueba posterior, todas las ratas desarrollaron una PLC al 15% de sacarosa, con la excepción de ratas hembras y machos a las que se les dio acceso intermitente cada 12 horas a la sacarosa. En un experimento separado, todos los grupos mostraron una PLC a la morfina (4 mg / kg).	La ingesta de sacarosa similar al atracón, no solo aumentó el consumo, sino que también interrumpe el procesamiento de la recompensa sin afectar al aprendizaje estímulo-recompensa.	QARTS: 19/20 CAMARADES: 7/10 Q: indef. (2)
Rachel L.Smail-Crevier, Amanda C.Maraclé, Sarah I.J.Wash, Mary C.Olmstead 23 / 06 / 2018 Canada / Queen's University, Kingston, Ontario K7L 3N6		128 sujetos 8 grupos de 8 sujetos	Agua				Selección Rendimiento Detección
12. Fluoxetine exposure in adolescent and adult female mice decreases cocaine and sucrose preference later in life.	Investigar si la exposición a la fluoxetina media cambios duraderos en la sensibilidad a las propiedades gratificantes de la cocaína y la sacarosa, utilizando ratones hembra como sistema modelo	Ratones C57BL/6 (Charles River) Hembra	Exposición a fluoxetina	ANOVA T de Student Tukey	La exposición a la fluoxetina en adolescentes disminuye la preferencia por la cocaína en la edad adulta. La exposición a la fluoxetina en adolescentes disminuye la preferencia de sacarosa en la edad adulta. La exposición a la fluoxetina en adultos reduce la preferencia por la cocaína en el futuro. La exposición a fluoxetina en adultos disminuye la preferencia de sacarosa más adelante en el futuro.	La preexposición a la fluoxetina, durante la adolescencia o la edad adulta, produce una disminución prolongada de la sensibilidad a las propiedades gratificantes de las recompensas naturales y farmacológicas en ratones C57BL / 6 hembra.	QARTS: 18 /20 CAMARADES: 5/10 Q: indef. (1)
Francisco J Flores-Ramirez, Israel Garcia-Carachure, David O Sanchez, Celene Gonzalez, Samuel A Castillo, Miguel A Arenivar, Anapaula Themann, Omar Lira, Minerva Rodriguez, Joshua Preciado-Piña, Sergio D Iñiguez 18 / 10 / 2018 Estados Unidos		125 sujetos 2 grupos de 62 y 63 sujetos	Agua				Selección Rendimiento Detección

DISCUSIÓN

El objetivo de esta investigación es el de demostrar los efectos adictivos de la sacarosa o azúcar común, en un modelo experimental de PLC. Los efectos neurológicos de recompensa/refuerzo inducidos por esta sustancia, podrían ser la causa, o al menos un factor muy determinante, en los hábitos y dietas hipercalóricas. Estos, a su vez, son los causantes de las patologías anteriormente comentadas, especialmente, del síndrome metabólico.

Para lograr el objetivo, se procede a la elaboración de una hipótesis, en la cual se intenta responder si tiene o no el azúcar propiedades adictivas, demostrables en un paradigma experimental animal de PLC. Para ello se hace una revisión de artículos que la confirmen.

RESUMEN DE LA EVIDENCIA

En cuanto a las conductas de PLC en roedores, se encuentran diferencias estadísticamente significativas, en el tiempo que los animales permanecen en los compartimentos reforzados con sacarosa (34) y cocaína (41). Además, la nicotina es capaz de aumentar esta expresión de PLC (41). Algunos experimentos juegan con el papel adictivo de la sacarosa, bloqueando la PLC que esta produce en los animales, con fármacos como la naloxona, a diferencia que con cis (z) – flupentixol, en cuyo caso la PLC no se bloquea (34).

Otro estudio en roedores, muestra como el acceso intermitente a soluciones de concentración al 8 %, de sacarosa y sus componentes, glucosa y fructosa, estimula en diferentes magnitudes su consumo excesivo y afecta diferencialmente a la PLC (17,42).

En concreto el acceso intermitente a una solución de azúcar 8% produce atracones de fructosa similares a los atracones de sacarosa, siendo ambos mayores que los atracones de glucosa. Pero en general el consumo habitual (no en forma de atracones) fue comparable entre los grupos de sacarosa, glucosa y fructosa (42).

En una prueba posterior, todas las ratas desarrollaron una PLC a soluciones al 15% de sacarosa, con la excepción de ratas hembras y machos a las que se les dio acceso intermitente cada 12 horas a la sacarosa (17). También se mostró una PLC a la morfina (17).

En un estudio se observó que la exposición a la fluoxetina en ratas adolescentes, disminuye la preferencia de sacarosa y la cocaína en la edad adulta.

También se demuestra que la exposición a la fluoxetina en ratas adultas, reduce la preferencia por la sacarosa y por la cocaína en el futuro (44).

Estos datos muestran una interesante interacción entre mecanismos de adicción, recompensa, depresión y anhedonia. En efecto, uno de los síntomas de la depresión es la anhedonia, que en modelos experimentales se muestra por una reducción de la ingesta de sacarosa, por ello sería de esperar que el tratamiento con un antidepresivo como la fluoxetina aumentara los niveles de consumo de sacarosa. En cambio, este estudio muestra que de entrada y sin aspectos que induzcan comportamientos depresivos, la fluoxetina disminuye la ingesta de sacarosa.

En roedores, se observa que, tanto en casos de lesiones en NTPP, como en los controles simulados, se crea un patrón de consumo creciente de solución de sacarosa. A medida que se aumenta la concentración de la misma y aumenta el nivel de privación de alimento, los sujetos consumen mayores cantidades de las soluciones con mayor concentración de sacarosa. Sin embargo, se producen efectos de contraste relativos en cuanto al consumo de sacarosa, en roedores con lesiones en NTPP, frente a los no lesionados, cuando las concentraciones de las soluciones se incrementaban (35,36,38).

El comportamiento de PLC fue idéntico en los roedores con lesión de NTPP y no lesionadas en cuanto al tiempo invertido en los lados emparejados y no emparejados con la sacarosa, también la locomoción mostrada por los sujetos. Además, el consumo de sacarosa en jaulas fue desinhibido en concentraciones más altas en ratas lesionadas tanto privadas como no privadas (38).

En roedores, cuando se utilizan gránulos de sacarosa como recompensa, se observa una PLC significativa cuando los sujetos tenían el alimento restringido, pero no cuando estaban alimentadas a voluntad. Aunque este efecto se puede revertir con antagonista del receptor de dopamina (D1 y D2) α -flupentixol o mediante reemplazo subcutáneo crónico de leptina en ratas con restricción alimentaria (37).

Se han estudiado también la interacción de los mecanismos inflamatorios con la ingesta de sacarosa y su efecto adictivo. En roedores, los lipopolisacáridos y la IL-1 β disminuyeron la ingesta de sacarosa, pero no tuvieron efecto en la expresión de una preferencia de lugar inducida por la sacarosa. Se muestra una PLC inducida por la sacarosa si las ratas se prueban cuando carecían de agua, pero no si se probaban después del acceso libre al agua (39).

Las propiedades adictivas de la sacarosa también se han evidenciado en taxones muy distantes de los mamíferos.

En planarias, se muestran resultados estadísticamente significativos que demuestran la capacidad de la sacarosa para inducir el fenómeno de abstinencia. Se afirma la capacidad de la sacarosa y la glucosa (no de la lactulosa), para inducir una PLC en estos animales (40,43).

Posteriormente esta PLC podía ser extinguida en ausencia del agente de recompensa hipotético. Sin embargo, la reexposición a sacarosa, bastó para reestablecer la misma respuesta de PLC (43). Esta PLC se inhibe en un ambiente con sacarosa si se usaban fármacos antagonistas de la dopamina D1 y D2 (40). Se demuestra, por tanto, también en planarias, que se puede desarrollar una tolerancia específica al contexto con sacarosa, con un entrenamiento específico (43).

Tras analizar los resultados anteriormente expuestos, se extrae una síntesis con los siguientes conceptos.

La sacarosa produce una PLC en roedores, pudiendo esta ser bloqueada de forma efectiva por naloxona. Al ser la naloxona un antagonista de los receptores opioides, de este hecho resulta que los comportamientos de refuerzo/adicción en animales, están estrechamente vinculados con el sistema de recompensa opioide.

La nicotina es capaz de aumentar la expresión de PLC por la ingesta de alimentos y medicamentos en roedores. Estos hallazgos nos indicarían que la nicotina está involucrada en mecanismos implicados en la dependencia de drogas y la obesidad, también a patrones adictivos relacionados con la sacarosa.

No solo la sacarosa, sino también monosacáridos como la glucosa y la fructosa son capaces de condicionar una PLC, pudiendo crear patrones de consumo en forma de atracón. Esto es debido a las características de palatabilidad que comparten los diferentes oligosacáridos (azúcares), como respuesta biológica positiva a la obtención de energía rápida, de forma que se crea un mecanismo de recompensa.

Aunque los patrones de consumo de estos oligosacáridos son muy parecidos, no son idénticos, ya que no estimulan del mismo modo el sistema de recompensa. Eh aquí, la belleza de la idiosincrasia evolutiva. Por ello se concluye que los azúcares mixtos son capaces de cambiar los circuitos de recompensa dentro del cerebro de forma diferente.

También se evidencia que el consumo de sacarosa en forma de atracón, es capaz de interrumpir el procesamiento de la recompensa, pero sin que afecte el aprendizaje estímulo-recompensa. Esto explicaría por qué la ingesta excesiva de azúcar en una misma ocasión es capaz de “saciar” el apetito animal, sin embargo, cuando este efecto desaparece, el apetito por la sacarosa vuelve a aparecer (el aprendizaje es permanente y no desaparece).

La preexposición a la fluoxetina, en la adolescencia o edad adulta en roedores, disminuye prolongadamente la sensibilidad a las propiedades gratificantes de sustancias como la sacarosa u otros fármacos.

Al ser la fluoxetina un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, este hallazgo explica el vínculo del sistema serotoninérgico con el sistema de recompensa neurológico.

El NTPP juega un papel central en la expresión de PLC relativa a la adicción a la sacarosa. En roedores con lesión en el NTPP, la percepción de recompensa es normal. Sin embargo, se produce un característico aumento en el consumo de soluciones con altas concentraciones de sacarosa o cuando el alimento estaba restringido. Esto puede ser debido a un deterioro en la inhibición del comportamiento en condiciones de excitación motivacional. Este efecto de desinhibición es debido a la falta de función del NTPP, por lo que este núcleo está implicado en la conducta alimentaria, en este caso relacionada con la sacarosa.

El NTPP no es esencial en la percepción de la recompensa por sí mismo, sino que es importante para controlar la respuesta en condiciones de excitación motivacional.

La señalización dopaminérgica y la caída de las concentraciones plasmáticas de leptina contribuyen a la PLC por la sacarosa de ratas con restricción alimenticia.

El sistema inmunitario es capaz de crear un efecto distinto en los comportamientos apetitivos de PLC mantenidos por refuerzos primarios y en los condicionados. Además, se mostró que la PLC por la sacarosa es sensible al estado motivacional del sujeto.

En planarias, también se muestra la capacidad de la sacarosa para inducir PLC. La sacarosa también es capaz de inducir abstinencia en estos animales.

Esto demuestra que los efectos de recompensa, refuerzo y abstinencia del azúcar se conservan en gran medida en todas las especies, es decir, los mecanismos subyacentes a la eficacia reforzante del azúcar están altamente conservados. En este caso, en un modelo de animales invertebrados. Además, esta PLC por la sacarosa en planarias se inhibe con el uso de fármacos antagonistas de la dopamina, lo cual quiere decir, que se desarrolla solo en presencia de un sistema activo de dopamina.

Tras el análisis de los estudios escogidos para esta revisión, se puede contestar la hipótesis inicial: se concluye que la sacarosa tiene propiedades adictivas demostrables en un modelo experimental animal de PLC.

Los estudios analizados concuerdan en que la sacarosa es capaz de inducir una PLC en animales.

La PLC por la sacarosa, puede ser caracterizada como una respuesta pavloviana estándar, ya que el estímulo positivo de la recompensa en la ingesta de azúcar, es capaz de provocar una PLC determinada.

Aunque existe una diversidad evidente entre las diferentes especies animales, las bases neuro-biológicas instintivas primordiales son similares. Por tanto, estos resultados podrían extrapolarse al comportamiento humano, con el fin de comprenderlo más a fondo, facilitando así la investigación para una intervención positiva en la regulación de la dieta.

Estos resultados podrían explicar la percepción subjetiva de palatabilidad del azúcar común. También aclararía que el carácter adictivo de esta sustancia, es un factor que condiciona su excesivo consumo. Esto crea propensión al seguimiento de dietas hipercalóricas, que, a su vez, crean estados prepatológicos relacionados con enfermedades cardiovasculares y metabólicas en seres humanos.

El estudio animal también contribuye a la comprensión de los mecanismos fisiológicos implicados en las conductas adictivas en humanos. La comprensión de cómo los componentes individuales influyen en la ingesta de azúcar y la recompensa, puede mejorar nuestro entendimiento sobre las formas de limitar el azúcar y el consumo excesivo de alimentos potencialmente sabrosos. De modo que los avances en la investigación sobre los mecanismos de adicción a la sacarosa podrían aumentar nuestra comprensión sobre las patologías que esta puede producir, y de esta manera, abordar el problema de forma más específica.

La teoría de la adicción producida por la sacarosa ha sido abordada por una ingente cantidad de estudios, de hecho, la gran mayoría de ellos, toma esta teoría como premisa válida para demostrar otras hipótesis que implican a otras sustancias.

LIMITACIONES

Es conveniente aclarar que sólo se busca evidencia científica en esta revisión, para la hipótesis, en estudios con un modelo experimental de PLC. Este criterio excluye el resto de la inabarcable evidencia científica, que puede aportar información, para comprobar las características adictivas de la sacarosa, sin la condición de PLC.

Otro factor muy limitante ha sido el hecho de que los artículos encontrados con la condición de PLC, tratan los efectos de refuerzo/adicción de la sacarosa como teoría confirmada a priori.

Por tanto, estos estudios usan esta sustancia como agente reforzante, secundario al estudio de otros factores condicionantes de la conducta animal. Se utiliza mucho la sacarosa en estos estudios, conociendo sus propiedades de recompensa neurológica, sin embargo, en la mayoría de ocasiones no se estudia directamente el papel adictivo de la sacarosa.

Por limitación ética, estos experimentos se realizan sobre determinados animales, en este caso roedores y planarias. Aunque los seres humanos comparten muchas características biológicas con estos animales, existen diferencias bio-psico-sociales evidentes. Asimismo, en la vida cotidiana de las personas, la influencia de las características del azúcar no ejerce una simple preferencia de lugar condicionada, como en los animales de experimentación, de hecho, existen numerosos factores externos que condicionan nuestra dieta.

En esta revisión solo se analiza el papel adictivo de la sacarosa, no siendo directamente extrapolable a las propiedades de otros sacáridos. Además, aquí no se demuestra los efectos patogénicos de la sacarosa, sólo su carácter adictivo.

Gran parte de los estudios revisados no consideran la aleatorización en la asignación a los diferentes grupos en la investigación, tampoco en el alojamiento de los animales. Sin embargo, las características pretest en los animales de experimentación, suelen ser idénticas en todos ellos.

Los sesgos de cegamiento en este tipo de experimentos no son muy valorables, ya que las medidas de los resultados tienden a ser muy objetivas, debido a la sistemática a la hora de analizar las variables. Es difícil su subjetivación.

En pocas ocasiones se excluyen sujetos en las investigaciones. Por ello, los datos de los resultados suelen estar completos y sin informes selectivos de información.

En algunos artículos de la revisión se utiliza un PLC sesgado, esto quiere decir que los animales tendrán una preferencia inicial por uno de los compartimentos.

Esta investigación también está limitada a los recursos bibliográficos accesibles a través de la biblioteca de la Universitat Jaume I.

Aunque se han escogido artículos con mayor información sobre la hipótesis, resulta imposible negar que existan otros estudios que aporten evidencia en cuanto a las propiedades adictivas de la sacarosa. Aunque no traten las propiedades de recompensa de la sacarosa como objetivo principal, sino como elemento secundario.

CONCLUSIONES

El azúcar tiene propiedades adictivas. La adicción a la sacarosa es demostrable en un modelo animal de PLC, como respuesta pavloviana estándar. Este refuerzo positivo inducido por la sacarosa está mediado por el sistema opioide y puede ser bloqueado por antagonistas como la naloxona.

El consumo de sacarosa en forma de atracón, es capaz de interrumpir el procesamiento de la recompensa, pero sin que afecte el aprendizaje estímulo-recompensa.

Otros monosacáridos como la glucosa y fructosa pueden inducir una PLC, con patrones de atracón parecidos.

El NTPP juega un papel esencial en la expresión de PLC por la sacarosa, controlando la respuesta en condiciones de excitación motivacional.

El concepto de adicción a la sacarosa ha sido abordado en innumerables ocasiones.

Al ser las bases neuro-biológicas instintivas similares, podemos extrapolar los resultados en animales a ciertos comportamientos humanos. Las propiedades adictivas del azúcar son un factor condicionante en las dietas hipercalóricas, y, por ende, causantes de patología cardiovascular y metabólica. Por ello, el estudio de las propiedades adictivas del azúcar, podría ayudar a encontrar terapia adecuada, siendo esto positivo para la salud poblacional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murras N, DelGiorno C, Kollman C, Bird K, Morgan M, Sweeten S, et al. Obesity without Established Comorbidities of the Metabolic Syndrome Is Associated with a Proinflammatory and Prothrombotic State, Even before the Onset of Puberty in Children. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2019 May 5];95(3):1060–8. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2009-1887>
2. Meigs J. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). UpToDate. 2015;
3. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: A closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015;
4. WHO. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO Consultation. *Diabet Med a J Br Diabet Assoc*. 1999;
5. Dunbar JA, Reddy P, Davis-Lameloise N, Philpot B, Laatikainen T, Kilkkinen A, et al. Depression: an important comorbidity with metabolic syndrome in a general population. *Diabetes Care* [Internet]. 2008 Dec [cited 2019 May 5];31(12):2368–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18835951>
6. Kostoglou-Athanassiou I, Athanassiou P. Metabolic syndrome and sleep apnea. *Hippokratia* [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 May 5];12(2):81–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18923660>
7. Kallel L, Bibani N, Fekih M, Matri S, Karoui S, Mustapha NB, et al. Metabolic syndrome is associated with gastroesophageal reflux disease based on a 24-hour ambulatory pH monitoring. *Dis Esophagus* [Internet]. 2011 Apr [cited 2019 May 5];24(3):153–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20946134>
8. Imamoglu B, Hayta SB, Guner R, Akyol M, Ozcelik S. Metabolic syndrome may be an important comorbidity in patients with seborrheic dermatitis. *Arch Med Sci Atheroscler Dis* [Internet]. 2016 [cited 2019 May 5];1(1):e158–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28905039>
9. Chen L-Y, Qiao Q-H, Zhang S-C, Chen Y-H, Chao G-Q, Fang L-Z. Metabolic syndrome and gallstone disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2012 Aug 21 [cited 2019 May 5];18(31):4215–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22919256>

10. Silvestris E, de Pergola G, Rosania R, Loverro G. Obesity as disruptor of the female fertility. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2018 Mar 9 [cited 2019 May 5];16(1):22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29523133>
11. Courties A, Sellam J, Berenbaum F. Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* [Internet]. 2017 Mar [cited 2019 May 5];29(2):214–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28072592>
12. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2011 [cited 2019 May 5];7(7):1003–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912508>
13. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2018 [cited 2019 May 5];20(2):12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29480368>
14. López A, Rodrigo P. Artículo de Revisión Nutrición y síndrome metabólico Nutrition and metabolic syndrome [Internet]. [cited 2019 May 5]. Available from: http://www.nutricion.org/publicaciones/revista_2012_32_3/NUTRICION.pdf
15. Daniele N Di, Noce A, Vidiri MF, Moriconi E, Marrone G, Annicchiarico-Petruzzelli M, et al. Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity. *Oncotarget* [Internet]. 2017 [cited 2019 May 5];8(5):8947. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5352455/>
16. Hussain A, Claussen B, Ramachandran A, Williams R. Prevention of type 2 diabetes: A review. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2007 Jun [cited 2019 May 5];76(3):317–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17069920>
17. Smail-Crevier RL, Maracle AC, Wash SIJ, Olmstead MC. Binge-like intake of sucrose reduces the rewarding value of sucrose in adult rats. *Physiol Behav*. 2018;
18. Brennan K, Roberts D, Anisman H, Merali Z. Individual differences in sucrose consumption in the rat: motivational and neurochemical correlates of hedonia. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2001 Sep 20 [cited 2019 May 5];157(3):269–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11605082>
19. Haines DE. Principios de neurociencia : aplicaciones básicas y clínicas. 535 p.
20. Carmichael ST, Price JL. Architectonic subdivision of the orbital and medial prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol* [Internet]. 1994 Aug 15 [cited 2019 May 5];346(3):366–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7527805>

21. Lin J-Y, Reilly S. Amygdala-gustatory insular cortex connections and taste neophobia. *Behav Brain Res* [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2019 May 5];235(2):182–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22884404>
22. Villavicencio M, Moreno MG, Simon SA, Gutierrez R. Encoding of Sucrose's Palatability in the Nucleus Accumbens Shell and Its Modulation by Exteroceptive Auditory Cues. *Front Neurosci* [Internet]. 2018 May 4 [cited 2019 May 5];12:265. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2018.00265/full>
23. Li JX, Yoshida T, Monk KJ, Katz DB. Lateral Hypothalamus Contains Two Types of Palatability-Related Taste Responses with Distinct Dynamics. *J Neurosci* [Internet]. 2013 May 29 [cited 2019 May 5];33(22):9462–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23719813>
24. Hurley KM, Herbert H, Moga MM, Saper CB. Efferent projections of the infralimbic cortex of the rat. *J Comp Neurol* [Internet]. 1991 Jun 8 [cited 2019 May 5];308(2):249–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1716270>
25. Jezzini A, Mazzucato L, La Camera G, Fontanini A. Processing of Hedonic and Chemosensory Features of Taste in Medial Prefrontal and Insular Networks. *J Neurosci* [Internet]. 2013 Nov 27 [cited 2019 May 5];33(48):18966–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24285901>
26. Kringelbach ML, Berridge KC. Towards a functional neuroanatomy of pleasure and happiness. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2009 Nov [cited 2019 May 5];13(11):479–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19782634>
27. Berthoud H-R. Multiple neural systems controlling food intake and body weight. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2002 Jun [cited 2019 May 5];26(4):393–428. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12204189>
28. Smith KS, Berridge KC, Aldridge JW. Disentangling pleasure from incentive salience and learning signals in brain reward circuitry. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2011 Jul 5 [cited 2019 May 5];108(27):E255–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21670308>
29. Glass MJ, Billington CJ, Levine AS. Opioids and food intake: distributed functional neural pathways? *Neuropeptides* [Internet]. 1999 Oct [cited 2019 May 5];33(5):360–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10657513>

30. Hooijmans CR, Rovers MM, de Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014 Mar 26 [cited 2019 May 5];14:43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24667063>
31. Roger C, García Pardo M del P, Aguilar MA. Condicionamiento de preferencia de lugar: un modelo animal para evaluar las propiedades motivacionales de las drogas. *Escritos Psicol / Psychol Writings* [Internet]. 2016 [cited 2019 May 5];9(2):53–62. Available from: http://www.escritosdepsicologia.es/descargas/revistas/vol9num2/vol9num2_7.pdf
32. Bashardoust Tajali S, MacDermid JC, Houghton P, Grewal R. Effects of low power laser irradiation on bone healing in animals: a meta-analysis. *J Orthop Surg Res* [Internet]. 2010 Dec 4 [cited 2019 May 5];5(1):1. Available from: <https://jorsonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/1749-799X-5-1>
33. Yu L, Zhang K-J, Zhu J-Z, Zheng Q, Bao X-Y, Thapa S, et al. Salvianolic Acid Exerts Cardioprotection through Promoting Angiogenesis in Animal Models of Acute Myocardial Infarction: Preclinical Evidence. *Oxid Med Cell Longev* [Internet]. 2017 Jun 21 [cited 2019 May 5];2017:1–11. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2017/8192383/>
34. Agmo A, Galvan A, Talamantes B. REWARD AND REINFORCEMENT PRODUCED BY DRINKING SUCROSE - 2 PROCESSES THAT MAY DEPEND ON DIFFERENT NEUROTRANSMITTERS. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 1995;52(2):403–14. Available from: %3CGo
35. Olmstead MC, Inglis WL, Bordeaux CP, Clarke EJ, Wallum NP, Everitt BJ, et al. Lesions of the pedunclopontine tegmental nucleus increase sucrose consumption but do not affect discrimination or contrast effects. *Behav Neurosci* [Internet]. 1999;113(4):732–43. Available from: <http://web.b.ebscohost.com/ehost/detail/detail?vid=0&sid=328ad78a-08fa-4955-b515-c41348031e87%40pdc-v-sessmgr01&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1laG9zdC1saXZI#AN=1999-03910-008&db=pdh>
36. Alderson HL, Jenkins TA, Kozak R, Latimer MP, Winn P. The effects of excitotoxic lesions of the pedunclopontine tegmental nucleus on conditioned place preference to 4%, 12% and 20% sucrose solutions. *Brain Res Bull*. 2001;

37. Figlewicz DP, Higgins MS, Ng-Evans SB, Havel PJ. Leptin reverses sucrose-conditioned place preference in food-restricted rats. *Physiol Behav.* 2001;
38. Keating GL, Walker SC, Winn P. An examination of the effects of bilateral excitotoxic lesions of the pedunculo-pontine tegmental nucleus on responding to sucrose reward. *Behav Brain Res* [Internet]. 2002;134(1–2):217–28. Available from: %3CGo
39. Larson SJ. Lipopolysaccharide and interleukin-1 beta decrease sucrose intake but do not affect expression of place preference in rats. *Pharmacol Biochem Behav* [Internet]. 2006;84(3):429–35. Available from: %3CGo
40. Zhang C, Tallarida CS, Raffa RB, Rawls SM. Sucrose produces withdrawal and dopamine-sensitive reinforcing effects in planarians. *Physiol Behav* [Internet]. 2013;112:8–13. Available from: %3CGo
41. Buffalari DM, Marfo NYA, Smith TT, Levin ME, Weaver MT, Thiels E, et al. Nicotine enhances the expression of a sucrose or cocaine conditioned place preference in adult male rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2014;
42. Rorabaugh JM, Stratford JM, Zahniser NR. DIFFERENCES IN BINGEING BEHAVIOR AND COCAINE REWARD FOLLOWING INTERMITTENT ACCESS TO SUCROSE, GLUCOSE OR FRUCTOSE SOLUTIONS. *Neuroscience* [Internet]. 2015;301:213–20. Available from: %3CGo
43. Mohammed Jawad RA, Hutchinson C V, Prados J, Jawad RAM, Hutchinson C V, Prados J. Dissociation of place preference and tolerance responses to sucrose using a dopamine antagonist in the planarian. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2018;235(3):829–36. Available from: %3CGo
44. Flores-Ramirez FJ, Garcia-Carachure I, Sanchez DO, Gonzalez C, Castillo SA, Arenivar MA, et al. Fluoxetine exposure in adolescent and adult female mice decreases cocaine and sucrose preference later in life. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2018;269881118805488–269881118805488. Available from: %3CGo

ANEXOS

ANEXO 1: PRISMA

Tabla 1

Lista de comprobación de los ítems para incluir en la publicación de una revisión sistemática (con o sin metaanálisis). La declaración PRISMA

Sección/tema	Número	Ítem
<i>Título</i> Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos
<i>Resumen</i> Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática
<i>Introducción</i> Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS)*
<i>Métodos</i> Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ej., PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ej., el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis)
Proceso de extracción de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotado, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias)
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia (por ej., ítem 2) para cada metaanálisis
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva)
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados
<i>Resultados</i> Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12)
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (<i>forest plot</i>)
Síntesis de los resultados	21	Presentar los resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15)
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])
<i>Discusión</i> Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud)
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva)
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación
<i>Financiación</i> Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática

* PICOS: se trata de un acrónimo formado por: P: participants; I: interventions; C: comparisons; O: outcomes; S: study design.

ANEXO 2: SYRCLE's ROB

SYRCLE's tool for assessing risk of bias

Item	Type of bias	Domain	Description of domain
1	Selection bias	Sequence generation	Describe the methods used, if any, to generate the allocation sequence in sufficient detail to allow an assessment whether it should produce comparable groups.
2	Selection bias	Baseline characteristics	Describe all the possible prognostic factors or animal characteristics, if any, that are compared in order to judge whether or not intervention and control groups were similar at the start of the experiment.
3	Selection bias	Allocation concealment	Describe the method used to conceal the allocation sequence in sufficient detail to determine whether intervention allocations could have been foreseen before or during enrolment.
4	Performance bias	Random housing	Describe all measures used, if any, to house the animals randomly within the animal room.
5	Performance bias	Blinding	Describe all measures used, if any, to blind trial caregivers and researchers from knowing which intervention each animal received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.
6	Detection bias	Random outcome assessment	Describe whether or not animals were selected at random for outcome assessment, and which methods to select the animals, if any, were used.
7	Detection bias	Blinding	Describe all measures used, if any, to blind outcome assessors from knowing which intervention each animal received. Provide any information relating to whether the intended blinding was effective.
8	Attrition bias	Incomplete outcome data	Describe the completeness of outcome data for each main outcome, including attrition and exclusions from the analysis. State whether attrition and exclusions were reported, the numbers in each intervention group (compared with total randomized animals), reasons for attrition or exclusions, and any re-inclusions in analyses for the review.
9	Reporting bias	Selective outcome reporting	State how selective outcome reporting was examined and what was found.
10	Other	Other sources of bias	State any important concerns about bias not covered by other domains in the tool.

ANEXO 3: QATRS

Item	Rating		
	Yes (2)	Partial (1)	No (0)
1. Animals /tissue samples were randomly allocated to groups.			
2. The animals/tissue samples were similar across comparison groups.			
3. The tissue/animal model study was appropriate for the biological properties/questions being evaluated.			
4. The animal model used was appropriate to make inferences in terms of human application? (Tissue similar to, or is human tissue).			
5. Objective measurements were performed using sufficient standardization of measurement techniques and appropriate instrumentation.			
6. Reliability of measurements was reported or referenced to indicate sufficient consistency of the outcomes analyzed.			
7. All animals entered into the study accounted for? (All were analyzed or reasons for withdrawal noted).			
8. 90% of the animals entered were included in the data analysis.			
9. The between group/time statistical comparisons used appropriate statistical methods.			
10. Measures of variability and confidence intervals were provided to indicate the range/size of the effects observed.			
Total score (/20)			