
REVISIÓN NARRATIVA

MECANISMOS NEUROBIOLÓGICOS DE LA DISRUPCIÓN DEL VÍNCULO MATERNO Y SU RELACIÓN CON EL CONSUMO DE EDULCORANTES

NEUROBIOLOGICAL MECHANISMS OF MATERNAL BOND DISRUPTION AND ITS RELATIONSHIP WITH SWEETENER CONSUMPTION

RELAÇÃO ENTRE A RUPTURA DO VÍNCULO MATERNO (SEPARAÇÃO MATERNA) E O CONSUMO DE ADOÇANTES: REVISÃO NARRATIVA DO CONTEXTO ATUAL

Yerli Ochoa Castro MD¹, Zulma Dueñas Lic. Bio. Msc. PhD².

¹Médica Universidad Nacional de Colombia.

²Lic. Bio. MSc. PhD- Profesora Titular de la Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Ciencias Fisiológicas.

Correspondencia

Zulma Dueñas Lic. Bio. MSc. PhD, Profesora Titular de la Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Ciencias Fisiológicas, Bogotá, Colombia.

Dirección: Carrera 45 #26 - 85

Correo Electrónico:

zjduenasg@unal.edu.co

Resumen

Introducción: La separación materna durante la lactancia se ha considerado un evento estresante que genera cambios neuro-morfofisiológicos y comportamentales como la ansiedad e hiperactividad, así como vulnerabilidad preferente al consumo de alcohol, sacarosa y alimentos palatables. Considerando la relación entre estrés temprano y obesidad y el aumento en el consumo de edulcorantes como alternativa al uso de glucosa, el objetivo de este trabajo fue realizar una revisión que integre los avances experimentales relacionados a la separación materna y el consumo de edulcorantes.

Materiales y métodos: Se realizó una búsqueda de las publicaciones existentes tanto en inglés como en español y se incluyeron para el análisis 12 estudios experimentales en los cuales se llevó a cabo separación materna con posterior evaluación de consumo de agua con edulcorantes.

Resultados: La separación materna es un modelo experimental que permite evaluar las consecuencias del estrés en etapas tempranas de la vida; el consumo de alimentos palatables amortigua las respuestas ante el estrés e interviene con los mecanismos neuronales de recompensa, además de funcionar como medida de conducta anhedónica mediante la prueba de preferencia a la sacarosa.

Conclusiones: Existe discrepancia entre los resultados de las diferentes investigaciones, debido a que no hay unificación entre los protocolos de separación materna y la prueba de preferencia a la sacarosa. Adicionalmente, existen factores inherentes a los sujetos, como su clasificación taxonómica y sexo, que condicionan el comportamiento de madres y sus hijos ante el estrés.

Palabras clave: Separación materna; Edulcorantes; Recompensa; Conducta

Abstract

Introduction: Maternal separation during breastfeeding has been considered a stressful event that generates neuromorphophysiological and behavioral changes such as anxiety and hyperactivity, as well as preferential vulnerability to the consumption of alcohol, sucrose, and palatable food. Considering the relationship between early stress and obesity and the increase in the consumption of sweeteners as an alternative to use of glucose, the objective of this work was to carry out a review that integrates experimental advances related with maternal separation and the consumption of sweetening agents.

Methods: A search of the existing publications in both English and Spanish was carried out and 12 experimental studies in which maternal separation was carried out with subsequent evaluation of the consumption of water solution with sweeteners were included for the analysis.

Results: Maternal separation is an experimental model that allows evaluating the consequences of stress in the early stages of life; consumption of palatable foods dampens responses to stress and intervenes with neural reward mechanisms, as well as acting as a measure of anhedonic behavior through the sucrose preference test.

Conclusions: There is a discrepancy between the results of the different investigations, this since there is no unification between the protocols of maternal separation and the test of preference to sucrose, additionally, there are factors inherent to the subjects, such as their taxonomic classification and sex, which condition the behavior of mothers and their children in the face of stress.

Key words: Maternal separation; Sweetening agents; Reward; Behavior

Resumo

Introdução: A separação materna durante a lactação tem sido considerada um evento estressante que gera mudanças neuro morfo fisiológicas e comportamentais como ansiedade e hiperatividade, bem como vulnerabilidade preferencial ao consumo de álcool, sacarose e alimentos palatáveis. Considerando a relação entre estresse precoce e obesidade e o aumento no consumo de adoçantes como alternativa ao uso de glicose, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão que integre os avanços experimentais relacionados à separação materna e ao consumo de adoçantes.

Materiais e Métodos: Foi realizada uma busca nas publicações existentes em inglês e espanhol e foram incluídos para análise 12 estudos experimentais nos quais a separação materna foi realizada, seguida de avaliação do consumo de água com adoçantes.

Resultados: A separação materna é um modelo experimental que permite avaliar as consequências do estresse em estágios precoces da vida; o consumo de alimentos palatáveis ameniza as respostas ao estresse e interfere nos mecanismos neurais de recompensa, além de funcionar como medida de comportamento anedônico por meio do teste de preferência pela sacarose.

Conclusões: Existe uma discrepância entre os resultados das diferentes pesquisas, devido à falta de unificação entre os protocolos de separação materna e teste de preferência pela sacarose. Além disso, existem fatores inerentes aos sujeitos, como sua classificação taxonômica e sexo, que condicionam o comportamento das mães e seus filhos diante do estresse.

Palavras-chave: Separação materna; Adoçantes; Recompensa; Comportamento.

Resumen gráfico



Introducción

El neurodesarrollo de un individuo depende de factores genéticos, nutricionales y epigenéticos. La maduración del sistema nervioso se lleva a cabo fundamentalmente en la vida postnatal temprana, por lo tanto, factores como el cuidado parental y el estrés generan un impacto en la salud mental durante esta etapa de forma más notable y duradera que en momentos posteriores (1,3). Respecto al estrés, se sabe

que no toda experiencia estresora tiene consecuencias negativas, pues dependiendo de la situación, los mecanismos de respuesta y sus mediadores son diferentes. Se sugiere que el estrés agudo favorece el aprendizaje, el crecimiento y la adaptación, mientras que si este se presenta de forma crónica los efectos en la salud son deletéreos (4,6). Así mismo, se sabe que la disrupción del vínculo materno en etapas tempranas es considerado como factor estresor y las consecuencias neurobioquímicas y comportamentales de este tipo de estrés temprano se han estudiado a partir de distintos modelos animales y algunas aproximaciones en humanos (7,15). El estrés presenta una relación directa con la dieta, pues diversas investigaciones han determinado que los alimentos altamente palatables son atenuantes de la sintomatología emocional producida por situaciones estresantes (12,16,17).

Métodos

Con base en estos antecedentes, el presente trabajo tiene como objetivo realizar una revisión de tema que permita integrar y contextualizar los avances relacionados con la separación materna y el consumo de edulcorantes, a partir de una búsqueda en las bases de datos PubMed, Scopus y Scielo, además de la literatura gris en Google académico en los idiomas inglés y español, sin limitar el año de publicación.

Resultados

Separación materna

Existen diferentes paradigmas en los que son separadas madres de sus crías durante ciertos periodos al día por varios días, con la finalidad de determinar la influencia de las experiencias tempranas en el neurodesarrollo; estos incluyen: (i) manipulación neonatal en la que la separación es de 1 a 15 minutos, (ii) separación materna que corresponde a periodos entre 15 y 480 minutos y (iii) privación materna en la cual los sujetos son separados durante 24 horas (7,8,18). La separación materna es un modelo experimental establecido en la década de 1960's para evidenciar los efectos del estrés crónico en madres y crías debido a la interrupción de la interacción madre-hijo en etapas tempranas de la vida y se define como separación breve al periodo de 10 a 60 minutos y separación prolongada al periodo de 60 a 480 minutos (7). Dadas a las distintas posibilidades en cuanto a tipo y tiempo de manipulación de madres y crías, así como las diferencias taxonómicas de los sujetos (género y especie), los estudios que emplean este paradigma, han llegado a resultados disímiles e incluso contradictorios (9,19,20).

Numerosos estudios demuestran que la separación materna en roedores interviene en la patogénesis de alteraciones emocionales, del comportamiento y del desarrollo, induce cambios en diversas regiones de la corteza cerebral (lóbulo frontal, hipocampo, amígdala), provoca cambios en la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal ante el estrés, parece intervenir en la expresión del gen SRY, incrementa la vulnerabilidad ante el consumo de alcohol, disminuye la sensibilidad a la analgesia y altera el sistema mesolímbico de dopamina y los sistemas opioides endógenos (10,11,21,25); sin embargo, otros estudios no llegan a resultados consistentes que relacionen la separación materna con alteraciones emocionales o consumo de drogas (26,27). Con respecto a la relación entre la separación materna y las conductas alimenticias de las crías, se ha demostrado que el estrés inducido por separación materna tiene efecto en las conductas alimentarias, induciendo hiperfagia, alteración en los niveles de proopiomelanocortina (POMC) y neuropéptido hipotalámico Y, incremento en la preferencia por alimentos palatables y facilitación del desarrollo de trastornos alimenticios (28-32).

La conducta de las madres también se ve afectada cuando son apartadas de sus crías, se sugiere que sus actividades de cuidado materno como lamer, acicalar y disponerse en postura arqueada, incrementan de forma inmediata pero no permanente en la reunión con sus crías luego de la separación, como comportamiento compensatorio, lo que se sugiere, puede deberse a un incremento en los niveles de oxitocina en el líquido cefalorraquídeo (33,35). Sin embargo, otros autores no identificaron diferencia significativa en los comportamientos de madres sometidas a separación y madres control (36).

Consumo de edulcorantes

La ingesta de alimentos es estimulada por péptidos oxigénicos como la orexina y el Neuropeptido Y; y la palatabilidad o gusto por una sustancia está asociada a la acción de las benzodiazepinas, cannabinoides y β -endorfinas, que en roedores actúan en el núcleo parabraquial y el núcleo accumbens. Así mismo, la motivación por consumir un alimento está mediada positivamente por la acción de la dopamina y los opioides en el área tegmental ventral y el núcleo accumbens, respectivamente. Adicionalmente, es regulada de forma negativa por GABA a nivel del globo pálido ventral, por lo tanto, el refuerzo en el consumo de alimentos palatables requiere de la integridad y conexión de estos mecanismos (37). La dopamina es fundamental en la motivación, pues se postula que interviene en la percepción de un incentivo como atractivo, más que en el gusto o placer por este (38).

Prueba de preferencia a la sacarosa

La separación materna es un modelo usado en el estudio de comportamiento depresivo, para el cual existen diversos métodos de evaluación, entre los cuales se encuentra la prueba de preferencia a la sacarosa, en el que son habituados los sujetos de experimentación a una solución con cierta concentración de edulcorante, con frecuencia sacarosa o sacarina, y posteriormente se permite el acceso a dos contenedores, en posiciones aleatorias, uno con la solución azucarada y la otra con agua; se mide el consumo en un determinado tiempo y se calcula la tasa de preferencia a la glucosa. Una disminución en la preferencia por el sabor dulce constituye una forma de medida de la anhedonia, pues los ratones presentan una preferencia natural por el dulce y debido a que en esta prueba el sujeto de experimentación no debe realizar algún esfuerzo para acceder a la solución endulzada, esta prueba refleja la capacidad de experimentar placer hedónico (39-41).

Consumo de edulcorantes posterior a la separación materna

En la búsqueda de literatura sobre esta asociación fue hallado un total de 165 resultados, de los cuales 12 eran documentos originales: 1 tesis de maestría y 11 informes de investigación, sin tomar en cuenta aquellos estudios en los que (i) se expuso a los sujetos a manipulación neonatal y no a separación materna, (ii) se aplicaron varios factores estresores a los sujetos de experimentación y (iii) no se establecía una relación entre la separación materna y el consumo de algún edulcorante.

Las conclusiones referentes a la relación entre separación materna y consumo de edulcorantes son controvertidas, de los 12 estudios revisados, en 7 se evidenció una disminución en el consumo de solución endulzada en sujetos sometidos a separación materna, como evidencia de un comportamiento anhedónico (21,24,42-46), mientras los 5 estudios restantes mostraron aumento en el consumo total de edulcorantes (10,23,47,49) o ausencia de diferencia en situaciones específicas, como en camadas compuestas por un único sexo (23,47). Los 3 estudios que involucraron ratones llegaron a conclusiones homogéneas, en donde el consumo de edulcorantes disminuyó posterior a la separación; por el contrario, los estudios en los que se trabajó con ratas, se obtuvieron resultados contradictorios, en 4 de estos el consumo de edulcorantes disminuyó y en 5 aumentó; estas diferencias de resultados según clasificación taxonómica y protocolo experimental se ilustran en la figura 1. Solo en

dos investigaciones se abordó la relación de la separación materna con el consumo de edulcorantes diferentes a la sacarosa, uno estableciendo la relación con sacarina, en el cual el consumo disminuyó (44), y el otro estableciendo la relación con aspartamo, stevia y sucralosa, concluyendo en que el consumo de edulcorantes en los sujetos experimentales aumentó; este último fue el único estudio que no evaluó la relación entre separación materna y consumo de edulcorantes por medio de la prueba de preferencia a la sacarosa (49).

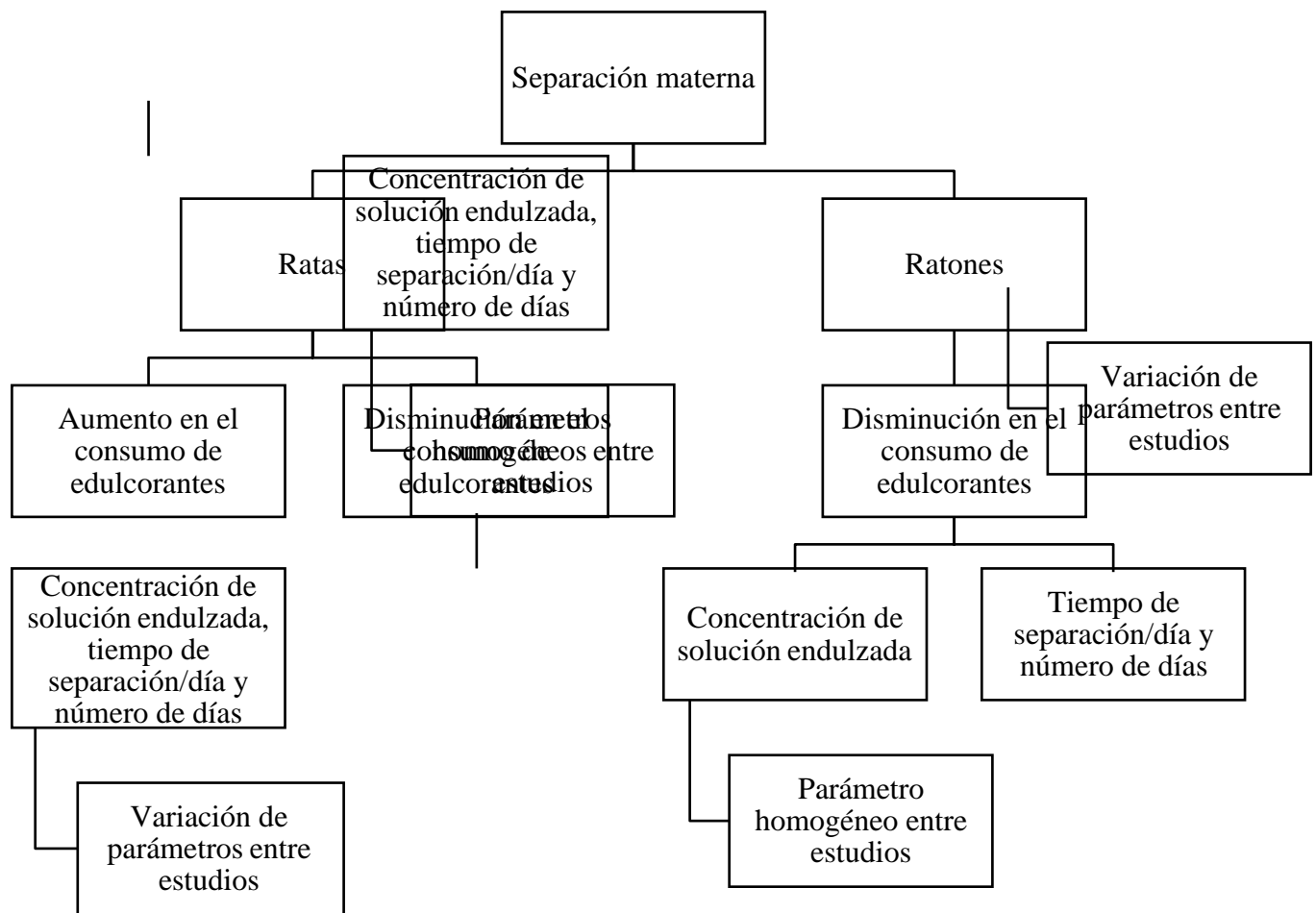


Figura 1. Diferencias de resultados según clasificación taxonómica y parámetros de los protocolos experimentales. Fuente: elaboración propia.

Se evidenciaron variaciones en cuanto a los protocolos experimentales de los 12 estudios, el protocolo de separación materna tuvo diversas duraciones, que oscilaron entre 15 y 480 minutos al día, iniciando el día postnatal 1, 2 o 3 hasta el día postnatal 10, 12, 13, 14 o 21, además un estudio (47) sometió a los sujetos a privación materna el primer día antes de iniciar el protocolo de separación. Por otra parte, para las pruebas de preferencia a la sacarosa fueron utilizadas concentraciones de Sacarosa y Sacarina de 0.1, 0.5, 1, 2.5, 5 y 10%, y los periodos de exposición a estas soluciones fueron de 1, 4 y 24 horas luego de la privación de alimentos y agua en algunos casos. En el estudio que evaluó la relación con el consumo de sacarosa, aspartamo, stevia y sucralosa, los sujetos fueron expuestos a una de estas soluciones además del aporte de agua de grifo y alimento de laboratorio, durante 15 días a partir del día postnatal 26. La tabla 1 resume el protocolo de separación materna, el edulcorante empleado, el tiempo de exposición a este y los resultados de cada uno de los estudios hallados en la literatura, que abordan experimentalmente esta relación.

Tabla 1. Resumen de resultados.

Autor	Protocolo de separación materna	Sujetos	Sustancias y tiempo de exposición	Consumo de edulcorantes MS* Vs NS†
21 Mizoguchi et al., 2018	180 min/día, PND‡ 1 a PND‡ 21	Ratones	-Sacarosa 1% -Agua *4 días	Disminuido (p<0.05)
10 Chocyk et al., 2015	180 min/día, PND‡ 1 a PND‡ 14	Ratas Wistar	-Sacarosa 1% -Agua *4 horas, luego de privación de agua por 16 horas	Aumentado (p<0.05)

23 Michaels & Holtzman, 2006	15 min, 60 min o 180 min aleatoriamente cada día, PND‡ 3 a PND‡ 14	Ratas Long-Evans	-Sacarosa 10% -Agua *1 hora, con alimento disponible durante la evaluación	-Consumo aumentado en madres y crías en camadas de sexo mixto sometidas a MS* Vs NS† (p<0.05) -No diferencia en el consumo en madres y crías en camadas de sexo único sometidas a MS* Vs NS†
24 Maniam & Morris, 2009	15 min/día Vs 180 min/día, PND‡ 2 a PND‡ 14	Ratas Sprague-Dawley	-Sacarosa 2.5% -Agua *24 horas	Consumo disminuido en madres S 180 Vs S15 (p=0.013)
42 Amiri et al., 2016	180 min/día, PND‡ 2 a PND 14	Ratones	-Sacarosa 1% -Agua *1 hora, luego de privación de alimentos y agua por 5 horas	Consumo disminuido (p<0.001)
43 Klug & van den Buuse, 2012	180 min/día, PND‡ 2 a PND‡ 14	Ratas Wistar	-Sacarosa 1% -Agua *1 hora, luego de privación de alimentos y agua por 24 horas	Disminuido -P=0.002 cría macho MS*+CP§ Vs NS†+Vehículo

-P=0.003 cría macho
MS*+CP§ Vs
MS*+Vehículo

-P=0.001 cría macho
MS*+CP§ Vs NS†+CP§

44 Wang et al., 2017	240 min/día PND‡ 2 a PND‡ 9, 360 min/día PND‡ 10 a PND‡ 16 y 480 min/día PND‡ 17 a PND‡ 20	Ratones	-Sacarina 1% -Agua *24 horas, sin deprivación de alimentos y agua	Consumo disminuido (p=0.004)
45 Sadeghi et al., 2016	180 min/día, PND‡ 2 a PND‡ 14	Ratas Wistar	-Sacarosa 1% -Agua *1 hora, luego de deprivación de alimentos y agua por 8 horas	Consumo disminuido (p<0.01)
46 Hui et al., 2010	180 min/día, PND‡ 2 a PND‡ 14	Ratas Sprague-Dawley	-Sacarosa 1% -Agua *1 hora, luego de deprivación de alimentos y agua por 20 horas	-Disminuido (p<0.01)

47 Michaels & Holtzman, 2007	24 h PND± 3 + 180 min/día o 360 min/día, PND± 5 a PND± 12	Ratas Long-Evans	<p>-Sacarosa 10%, 5% y 2.5% para las madres.</p> <p>*1 hora, con alimento disponible durante la evaluación</p> <p>-Sacarosa 10% o 2.5% para las crías</p> <p>-Agua</p>	<p>-Madres: Consumo aumentado de sacarosa 10% ($p<0.05$)</p> <p>-Crías macho: Consumo aumentado de sacarosa 10% y 2.5% ($p<0.05$).</p> <p>Mayor tasa de preferencia por consumo de sacarosa Vs hembras sometidas a la misma separación ($p<0.05$).</p> <p>-Crías hembra: No diferencia en consumo de sacarosa.</p>
48 Ferreira et al., 2013	180 min/día, PND± 1 a PND 10	Ratas Wistar	<p>-Sacarosa 0.1%</p> <p>-Agua</p> <p>*24 horas, luego de administrar dieta adecuada y deficiente en ácidos grasos poliinsaturados</p>	<p>-Aumento en el consumo ($p<0.05$) en la segunda hora de exposición en los expuestos a la dieta deficiente en PUFA</p> <p>-No diferencia en el consumo durante el resto de la evaluación ($p>0.05$)</p>
49 Aya, 2015 (tesis)	360 min/día dividido en dos periodos de	Ratas Wistar	<p>-Sacarosa</p> <p>-Aspartamo</p>	<p>-Consumo de aspartamo en machos</p>

de maestría)	180 minutos cada uno, PND‡ 1 a PND‡ 21	-Stevia -Sucralosa -Agua *25 días, de PND‡ 26 a PND‡ 50, mezcla de agua con edulcorante en un bebedero, además del suministro de agua y alimento constante durante este periodo.	NS† aumentado Vs MS* (p<0.01) -Consumo aumentado en machos MS* Vs NS†: sacarosa, stevia, sucralosa, sin diferencia estadísticamente significativa. -Consumo aumentado en hembras MS* Vs NS†: sacarosa (p<0.01), stevia (p<0.01) y aspartamo (P<0.01).
--------------	--	--	--

MS*: Separación materna, NS†: no separación, PND‡: día postnatal, CP§: CP55, 940 agonista del receptor cannabinoide.

Fuente: creación propia

Efecto en las crías

El estrés temprano en la vida postnatal interfiere con la ingesta de sacarosa como recompensa no farmacológica, en las crías macho, aparentemente la separación materna altera la función del sistema de neurotransmisión de opioides, GABA y dopamina a nivel del área tegmental ventral y el núcleo accumbens (10,47). Michaels & Holtzman (47), evidenciaron un menor consumo de sacarosa al administrar un antagonista de los receptores opioides (μ y κ), tanto en el grupo experimental como en los controles. Posiblemente, la separación materna induce un incremento de la sensibilidad del sistema dopaminérgico: Chocyk et al (10) identificaron que el aumento en el consumo de sacarosa en machos que fueron separados de sus madres en las primeras dos semanas de vida, podría corresponder a una desregulación permanente en el circuito de recompensa cerebral, como resultado del incremento de neuronas no dopaminérgicas del mesencéfalo, principalmente en el área tegmental

ventral, durante el desarrollo de estos sujetos, provocando un aumento de respuestas conductuales ante psicoestimulantes y recompensa natural, como fenotipo ansiolítico.

El consumo de glucosa puede estar influenciado por la dieta previa a la exposición a la solución endulzada, pues según Ferreira et al (48) los animales sometidos a separación materna y una dieta deficiente en ácidos grasos poliinsaturados, consumieron mayor cantidad de solución de sacarosa que los controles, únicamente durante la segunda hora después del inicio de la prueba, siendo posible que en estos sujetos el aumento en el consumo corresponda a la necesidad de un mayor tiempo para alcanzar la saciedad. Se propone además que esta conducta puede corresponder a una respuesta de refuerzo positivo, no relacionada a algún factor hedónico.

El comportamiento en las crías que fueron separadas de su madre presenta algunas variaciones según el sexo, se ha observado que mientras el consumo de solución con glucosa no presenta diferencia entre los grupos de hembras, los machos separados si presentan un cambio significativo en el consumo de este endulzante si se compara con los controles (10,43,47) o con las hembras sometidas al mismo protocolo de separación (47). Generalmente, las crías macho reciben más cuidados maternos: Michaels & Holtzman (23) observaron que las camadas compuestas exclusivamente por machos recibían mayor atención por parte de la madre, en comparación a las camadas compuestas exclusivamente por hembras o mixtas, conformando un efecto protector ante el estrés, pues se documenta cambio en el consumo de sacarosa en camadas mixtas sometidas a separación materna, pero no en camadas de machos sometidas al mismo estresor. Se especula además, que la separación materna interfiere con la expresión del gen SRY, síntesis de hormonas sexuales y la expresión de sus receptores en el mesencéfalo (10).

Estas variaciones según el sexo coinciden con las notificadas por Caicedo (50), quien evidenció que en ratas sometidas a separación materna, la respuesta al estrés sigue un patrón de dimorfismo sexual, como resultado de la interacción de estrógenos y andrógenos con hormonas esteroideas en diferentes regiones del sistema nervioso, dimorfismo que estuvo también presente en humanos con diagnóstico de Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH)

que fueron afectados por situaciones estresoras en momentos tempranos de la vida.

Klug & van den Buuse (43), además de comparar el consumo de sacarosa entre sujetos expuestos a separación materna y controles, también evaluaron la relación con un agonista del receptor cannabinoide (CP55,940) como modelo de “*two hit*” (estrés temprano asociado al abuso de cannabis), para identificar un posible aumento en el riesgo de desarrollar alteraciones psiquiátricas como la psicosis o la depresión, evidenciando un menor consumo de solución con sacarosa en sujetos machos tratados con este agonista y expuestos a separación materna en comparación a aquellos que solo fueron sometidos a uno de los dos factores.

La investigación llevada a cabo por Aya (49), que evaluó el consumo de diferentes edulcorantes, evidenció un aumento en el consumo de soluciones endulzadas en los sujetos sometidos a separación materna en comparación a los controles, siendo significativa la diferencia para el grupo de las hembras, pero no para el de los machos, además de encontrar un aumento significativo en el consumo de aspartamo en los machos controles.

Efecto en las madres

El comportamiento concerniente al consumo de glucosa de madres separadas de sus crías fue evaluado en 3 estudios, con discrepancia en los resultados, pues mientras algunos autores refieren incremento en el consumo (23,47), otros, como Maniam & Morris (24), refieren disminución de este, además de presentar otros comportamientos indicadores de anhedonia, los cuales fueron mitigados al proveer una dieta palatable alta en grasas, disminuyendo el mRNA de la hormona liberadora de corticotropina a nivel hipotalámico, sin alterar la expresión del mRNA del receptor de glucocorticoides en el hipocampo.

Discusión

Es evidente que la interacción madre-hijo en los primeros momentos de la vida, conforma un factor fundamental para el correcto desarrollo de un individuo, siendo otro factor importante el patrón de alimentación. Estos son aspectos relevantes en una sociedad con la presencia de situaciones que limitan la interacción madre-hijo y además presenta un alto consumo de edulcorantes y

otros alimentos de alta palatabilidad. Sin embargo, de acuerdo con los resultados encontrados, existe divergencia en los efectos de la relación de la separación materna en el consumo de edulcorantes, probablemente relacionado con las diferencias en los protocolos de experimentación utilizados.

La separación materna en humanos se ha estudiado desde la perspectiva del maltrato infantil por negligencia, lo cual ha revelado sólida asociación con trastorno depresivo, desórdenes alimenticios, alteraciones en el comportamiento, conductas sexuales de riesgo y abuso de sustancias (menos sólida la asociación con el consumo de alcohol) (13-15). Por otra parte, un estudio realizado en población preescolar de Bogotá identificó que los niños que gozaron de mayor tiempo de cuidado materno durante el primer año de vida, presentan mejor desempeño en la dimensión cognitiva (aprendizaje, atención y memoria), social (habilidades de socialización), de exploración y creatividad, aspectos que se ven influenciados además por la situación económica, composición de la dieta y situación emocional de la madre (51).

En cuanto a la situación de la separación de niños y sus madres en nuestro medio, el código de infancia y adolescencia (52) establece en su artículo 22 que *“Los niños, las niñas y los adolescentes sólo podrán ser separados de la familia cuando esta no garantice las condiciones para la realización y el ejercicio de sus derechos conforme a lo previsto en este código. En ningún caso la condición económica de la familia podrá dar lugar a la separación”*. Además, se les concede a las madres una licencia de maternidad de 17 semanas desde el parto para convivir con su hijo y posterior a esto retomar sus labores (53), lo cual beneficia a las madres vinculadas a una empresa, sin embargo, para mayo del 2020 el porcentaje de mujeres con trabajos informales correspondía al 46.9% (54). Otro aspecto de importante consideración consiste en que, debido al contexto de violencia, consumo de drogas ilícitas y embarazos no deseados, en Colombia son abandonados en promedio 2 niños al día (55), aunado a que en el 2021, de los 612.228 nacimientos registrados en el país, el 18,2% fueron producto de embarazos de niñas y adolescentes entre los 10 y 19 años.

Debido a lo que implica el consumo de este tipo de alimentos, es importante resaltar que en nuestro medio el consumo de edulcorantes y otros alimentos altamente palatables alcanza cifras considerables, principalmente en la población más joven. Según la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (56), 1 de cada 5 (22.1%) colombianos entre 5 y 64 años consume bebidas endulzadas (gaseosas, refrescos) a diario y la cifra asciende a 1 de cada

2 personas con frecuencia semanal, con mayor prevalencia en la población de 9 a 30 años. Asimismo, 1 de cada 3 (36%) personas consume golosinas y dulces diariamente, de los cuales el 17.8% consume estos productos más de dos veces al día, principalmente las personas con edades entre 5 y 18 años. La frecuencia diaria de consumo de alimentos dulces es mayor a la del consumo de verduras (28.1%) y alimentos fuentes de proteínas como huevos (27.7%), vísceras y carnes rojas (20.2%). Finalmente, respecto a otros alimentos altamente palatables, cabe mencionar que el 15.2% de los colombianos entre 5 y 64 años consume a diario alimentos de paquete, predominantemente en los niños y adolescentes escolares.

Se ha postulado que el consumo de alimentos altamente palatables representa una conducta que amortigua las respuestas al estrés, disminuyendo los niveles plasmáticos de corticosterona y por lo tanto ejerciendo protección ante comportamiento depresivo; por el contrario la privación de este tipo de alimentos provoca disminución en el consumo de dieta regular e incrementa comportamiento ansioso (12,24,57,58). De igual forma estudios en humanos han identificado que las emociones juegan un papel importante en la elección de alimentos, las personas con estrés psicológico, depresión o ansiedad presentan mayor consumo de alimentos palatables y con alto aporte energético, como alivio de sus síntomas, hecho que acarrea problemas metabólicos como la obesidad, que a su vez promueve propensión a padecer ansiedad y depresión, perpetuando el ciclo (16,17,24,59,60). Se ha evidenciado que el chocolate interactúa con los sistemas de dopamina, endorfinas y serotonina, los cuales han sido relacionados con el apetito, el estado anímico y la recompensa, se propone que el chocolate representa una forma de recompensa hedonista, sin embargo, al consumirse como alimento reconfortante contribuye a la prolongación de la disforia, con alivio transitorio, más que al cese de esta (39).

El consumo de sacarosa depende de los sistemas de homeostasis de energía, conducta alimentaria y de recompensa, por lo cual, en varios estudios se ha buscado identificar la relación entre la preferencia y el consumo de sacarosa con la recompensa farmacológica (consumo de sustancias de abuso), en los cuales se han evidenciado similitudes en los mecanismos de recompensa de ambas sustancias, así como resultados positivos en el posible consumo de glucosa como alternativa a las drogas. Estos hallazgos no se limitan a la sacarosa, pues se han observado resultados similares al administrar lípidos o endulzantes no nutritivos (como la sacarina), en sujetos expuestos al alcohol o

metanfetaminas, resaltando el importante papel de la palatabilidad en los mecanismos de recompensa (61).

Se puede apreciar que el cambio en la preferencia por edulcorantes incluye también aquellos no nutritivos, a pesar de que estos no representen una fuente significativa de calorías. Esto resalta la importancia de la palatabilidad en los patrones alimenticios de los sujetos que experimentaron separación materna y, por consiguiente, la importancia de llevar a cabo investigaciones que relacionen este estresor con el consumo de alimentos con diferente palatabilidad y aporte calórico. No obstante, como se observó con la sacarosa las dos investigaciones que usaron este tipo de edulcorantes, llegaron a resultados opuestos, por lo tanto, son necesarios nuevos estudios para confrontar estos resultados.

Conclusiones

En la literatura actual existe una gran discrepancia entre los resultados sobre la relación de la separación materna y el consumo de edulcorantes, lo cual se debe posiblemente a las diferencias en los protocolos de experimentación utilizados. Al respecto y para evitar sesgos es importante tener en cuenta el tipo de separación que se hace, si bien lo ideal sería la unificación de un protocolo de separación materna, así como de la prueba de preferencia de glucosa. Sin embargo, a pesar de las variaciones es evidente que la interrupción del vínculo madre-hijo en una época temprana de la vida es un agente estresor capaz de inducir perturbaciones en el desarrollo neuronal, aumentando el riesgo de desarrollar alteraciones neurológicas y afectando el sistema de recompensa, con la subsecuente alteración en la conducta de los sujetos. Además de la separación, existen otros factores que intervienen en la preferencia por consumir edulcorantes, así como composición de las camadas, contenido calórico de la dieta, estimulación de los receptores cannabinoides e inhibición de los receptores opioides, además de factores inherentes a los sujetos, como su clasificación taxonómica y sexo.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Unternaehrer E, Cost KT, Bouvette-Turcot AA, et al. Dissecting maternal care: Patterns of maternal parenting in a prospective cohort study. *J Neuroendocrinol.* 2019;31(9):DOI: 10.1111/jne.12784. doi:10.1111/jne.12784
2. O'Donnell MSc KA, Gaudreau PhD H, Colalillo BA S, et al. The Maternal Adversity, Vulnerability and Neurodevelopment Project: Theory and Methodology. *Can J Psychiatry.* 2014;59(9):497-508. DOI: 10.1177/070674371405900906. doi:10.1177/070674371405900906
3. Chen Y, Baram TZ. Toward understanding how early-life stress reprograms cognitive and emotional brain networks. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(1):197-206. DOI: 10.1038/npp.2015.181. doi:10.1038/npp.2015.181
4. McEwen BS, Gianaros PJ. Stress- and Allostasis-Induced Brain Plasticity. *Annu Rev Med.* 2011;62:431-445. DOI: 10.1146/annurev-med-052209-100430. doi:10.1146/annurev-med-052209-100430
5. Maras PM, Molet J, Chen Y, et al. Preferential loss of dorsal-hippocampus synapses underlies memory impairments provoked by short, multimodal stress. *Mol Psychiatry.* 2014;19(7):811-822. DOI: 10.1038/mp.2014.12. doi:10.1038/mp.2014.12
6. Joëls M, Baram TZ. The neuro-symphony of stress. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(6):459-466. DOI: 10.1038/nrn2632. doi:10.1038/nrn2632
7. Tractenberg SG, Levandowski ML, de Azeredo LA, et al. An overview of maternal separation effects on behavioural outcomes in mice: Evidence from a four-stage methodological systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;68:489-503. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.06.021. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.06.021
8. Llorente-Berzal A, Mela V, Borcel E, et al. Neurobehavioral and metabolic long-term consequences of neonatal maternal deprivation stress and adolescent olanzapine treatment in male and female rats. *Neuropharmacology.* 2012;62(3):1332-1341. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2011.07.031. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.07.031
9. Molet J, Maras PM, Avishai-Eliner S, Baram TZ. Naturalistic rodent models of

chronic early-life stress. *Dev Psychobiol.* 2014;56(8):1675-1688. DOI: 10.1002/dev.21230. doi:10.1002/dev.21230

10. Chocyk A, Majcher-Maślanka I, Przyborowska A, Maćkowiak M, Wedzony K. Early-life stress increases the survival of midbrain neurons during postnatal development and enhances reward-related and anxiolytic-like behaviors in a sex-dependent fashion. *Int J Dev Neurosci.* 2015;44:33-47. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2015.05.002. doi:10.1016/j.ijdevneu.2015.05.002
11. de Almeida Magalhães T, Correia D, de Carvalho LM, Damasceno S, Brunialti Godard AL. Maternal separation affects expression of stress response genes and increases vulnerability to ethanol consumption. *Brain Behav.* 2018;8(1. DOI: 10.1002/brb3.841). doi:10.1002/brb3.841
12. Lee JH, Kim JY, Jahng JW. Highly palatable food during adolescence improves anxiety-like behaviors and hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in rats that experienced neonatal maternal separation. *Endocrinol Metab.* 2014;29(2):169-178. DOI: 10.3803/EnM.2014.29.2.169. doi:10.3803/EnM.2014.29.2.169
13. Norman RE, Byambaa M, De R, Butchart A, Scott J, Vos T. The Long-Term Health Consequences of Child Physical Abuse, Emotional Abuse, and Neglect: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med.* 2012;9(11):DOI: 10.1371/journal.pmed.1001349. doi:10.1371/journal.pmed.1001349
14. Shin SH, Miller DP, Teicher MH. Exposure to childhood neglect and physical abuse and developmental trajectories of heavy episodic drinking from early adolescence into young adulthood. *Drug Alcohol Depend.* 2013;127:31-38. DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2012.06.005. doi:10.1016/j.drugalcdep.2012.06.005
15. Stern A, Agnew-Blais J, Danese A, et al. Associations between abuse/neglect and ADHD from childhood to young adulthood: A prospective nationally-representative twin study. *Child Abus Negl.* 2018;81:274-285. DOI: 10.1016/j.chiabu.2018.04.025. doi:10.1016/j.chiabu.2018.04.025
16. Oliver G, Wardle J, Gibson EL. Stress and food choice: A laboratory study. *Psychosom Med.* 2000;62(2):853-865. DOI: 10.1097/00006842-200011000-00016. doi:10.1097/00006842-200011000-00016

17. Singh M. Mood, food, and obesity. *Front Psychol.* 2014;5:925. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00925. doi:10.3389/fpsyg.2014.00925
18. Rainecki C, Lucion AB, Weinberg J. Neonatal handling: An overview of the positive and negative effects. *Dev Psychobiol.* 2014;56(8):1613-1625. DOI: 10.1002/dev.21241. doi:10.1002/dev.21241
19. Nylander I, Roman E. Is the rodent maternal separation model a valid and effective model for studies on the early-life impact on ethanol consumption? *Psychopharmacology (Berl).* 2013;229(4):555-569. DOI: 10.1007/s00213-013-3217-3. doi:10.1007/s00213-013-3217-3
20. Orso R, Creutzberg KC, Wearick-Silva LE, et al. How Early Life Stress Impact Maternal Care: A Systematic Review of Rodent Studies. *Front Behav Neurosci.* 2019;13:197. DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00197. doi:10.3389/fnbeh.2019.00197
21. Mizoguchi H, Fukumoto K, Sakamoto G, et al. Maternal separation as a risk factor for aggravation of neuropathic pain in later life in mice. *Behav Brain Res.* 2019;359:942-949. DOI: 10.1016/j.bbr.2018.06.015. doi:10.1016/j.bbr.2018.06.015
22. Holmes A, Le Guisquet AM, Vogel E, Millstein RA, Leman S, Belzung C. Early life genetic, epigenetic and environmental factors shaping emotionality in rodents. *Neurosci Biobehav Rev.* 2005;29(8):1335-1346. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.04.012. doi:10.1016/j.neubiorev.2005.04.012
23. Michaels CC, Holtzman SG. Neonatal stress and litter composition alter sucrose intake in both rat dam and offspring. *Physiol Behav.* 2006;89(5):735-741. DOI: 10.1016/j.physbeh.2006.08.015. doi:10.1016/j.physbeh.2006.08.015
24. Maniam J, Morris MJ. Long-term postpartum anxiety and depression-like behavior in mother rats subjected to maternal separation are ameliorated by palatable high fat diet. *Behav Brain Res.* 2010;208(1):72-79. DOI: 10.1016/j.bbr.2009.11.005. doi:10.1016/j.bbr.2009.11.005
25. Cruz FC, Quadros IM, Da S. Planeta C, Miczek KA. Maternal separation stress in male mice: Long-term increases in alcohol intake. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;201(3):459-468. DOI: 10.1007/s00213-008-1307-4. doi:10.1007/s00213-

008-1307-4

26. Millstein RA, Holmes A. Effects of repeated maternal separation on anxiety- and depression-related phenotypes in different mouse strains. *Neurosci Biobehav Rev.* 2007;31(1):3-17. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2006.05.003. doi:10.1016/j.neubiorev.2006.05.003
27. Marmendal M, Roman E, Eriksson CJP, Nylander I, Fahlke C. Maternal separation alters maternal care, but has minor effects on behavior and brain opioid peptides in adult offspring. *Dev Psychobiol.* 2004;45(3):140-152. DOI: 10.1002/dev.20027. doi:10.1002/dev.20027
28. Hancock S, Grant V. Early Maternal Separation Increases Symptoms of Activity-Based Anorexia in Male and Female Rats. *J Exp Psychol Anim Behav Process.* 2009;35(5):394-406. DOI: 10.1037/a0014736. doi:10.1037/a0014736
29. Silveira PP, Portella AK, Clemente Z, et al. Neonatal handling alters feeding behavior of adult rats. *Physiol Behav.* 2004;50(5):739-745. DOI: 10.1016/j.physbeh.2003.12.009. doi:10.1016/j.physbeh.2003.12.009
30. Ryu V, Lee JH, Yoo SB, Gu XF, Moon YW, Jahng JW. Sustained hyperphagia in adolescent rats that experienced neonatal maternal separation. *Int J Obes.* 2008;32:1355-1362. DOI: 10.1038/ijo.2008.108. doi:10.1038/ijo.2008.108
31. Husum H, Mathé AA. Early life stress changes concentrations of neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in adult rat brain. Lithium treatment modifies these changes. *Neuropsychopharmacology.* 2002;27:156-164. DOI: 10.1016/S0893-133X(02)00363-9. doi:10.1016/S0893-133X(02)00363-9
32. Kim HJ, Lee JH, Choi SH, Lee YS, Jahng JW. Fasting-induced increases of arcuate NPY mRNA and plasma corticosterone are blunted in the rat experienced neonatal maternal separation. *Neuropeptides.* 2005;39(6):587-594. DOI: 10.1016/j.npep.2005.09.003. doi:10.1016/j.npep.2005.09.003
33. Own LS, Patel PD. Maternal behavior and offspring resiliency to maternal separation in c57bl/6 mice. *Horm Behav.* 2013;63(3):411-417. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2012.11.010. doi:10.1016/j.yhbeh.2012.11.010
34. Biggio F, Pisu MG, Garau A, et al. Maternal separation attenuates the effect of

- adolescent social isolation on HPA axis responsiveness in adult rats. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(7):1152-1161. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.03.009. doi:10.1016/j.euroneuro.2014.03.009
35. Couto-Pereira N de S, Ferreira CF, Lampert C, et al. Neonatal interventions differently affect maternal care quality and have sexually dimorphic developmental effects on corticosterone secretion. *Int J Dev Neurosci.* 2016;55:72-81. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2016.10.001. doi:10.1016/j.ijdevneu.2016.10.001
36. Romeo RD, Mueller A, Sisti HM, Ogawa S, McEwen BS, Brake WG. Anxiety and fear behaviors in adult male and female C57BL/6 mice are modulated by maternal separation. *Horm Behav.* 2003;43(5):561-567. DOI: 10.1016/S0018-506X(03)00063-1. doi:10.1016/S0018-506X(03)00063-1
37. Yamamoto T. Central mechanisms of roles of taste in reward and eating. *Acta Physiol Hung.* 2008;95(2):165-186. DOI: 10.1556/APhysiol.95.2008.2.2. doi:10.1556/APhysiol.95.2008.2.2
38. Hu H. Reward and Aversion. *Annu Rev Neurosci.* 2016;39:297-324. DOI: 10.1146/annurev-neuro-070815-014106. doi:10.1146/annurev-neuro-070815-014106
39. Parker G, Parker I, Brotchie H. Mood state effects of chocolate. *J Affect Disord.* 2006;92(2-3):149-159. DOI: 10.1016/j.jad.2006.02.007. doi:10.1016/j.jad.2006.02.007
40. Weinstock M. Prenatal stressors in rodents: Effects on behavior. *Neurobiol Stress.* 2017;6:3-13. DOI: 10.1016/j.ynstr.2016.08.004. doi:10.1016/j.ynstr.2016.08.004
41. Hoffman KL. What can animal models tell us about depressive disorders? In: *Modeling Neuropsychiatric Disorders in Laboratory Animals.* ; 2016:35-86. DOI: 10.1016/b978-0-08-100099-1.00002-9. doi:10.1016/b978-0-08-100099-1.00002-9
42. Amiri S, Amini-Khoei H, Mohammadi-Asl A, et al. Involvement of D1 and D2 dopamine receptors in the antidepressant-like effects of selegiline in maternal

separation model of mouse. *Physiol Behav.* 2016;163:107-114. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.04.052. doi:10.1016/j.physbeh.2016.04.052

43. Klug M, van den Buuse M. Chronic cannabinoid treatment during young adulthood induces sex-specific behavioural deficits in maternally separated rats. *Behav Brain Res.* 2012;233(2):305-313. DOI: 10.1016/j.bbr.2012.05.019. doi:10.1016/j.bbr.2012.05.019
44. Wang Q, Dong X, Wang Y, et al. Adolescent escitalopram prevents the effects of maternal separation on depression- and anxiety-like behaviours and regulates the levels of inflammatory cytokines in adult male mice. *Int J Dev Neurosci.* 2017;62:37-45. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2017.07.007. doi:10.1016/j.ijdevneu.2017.07.007
45. Sadeghi M, Peeri M, Hosseini MJ. Adolescent voluntary exercise attenuated hippocampal innate immunity responses and depressive-like behaviors following maternal separation stress in male rats. *Physiol Behav.* 2016;163:177-183. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.05.017. doi:10.1016/j.physbeh.2016.05.017
46. Hui J jie, Zhang Z jun, Liu S shan, et al. Hippocampal neurochemistry is involved in the behavioural effects of neonatal maternal separation and their reversal by post-weaning environmental enrichment: A magnetic resonance study. *Behav Brain Res.* 2011;217(1):122-127. DOI: 10.1016/j.bbr.2010.10.014. doi:10.1016/j.bbr.2010.10.014
47. Michaels CC, Holtzman SG. Enhanced sensitivity to naltrexone-induced drinking suppression of fluid intake and sucrose consumption in maternally separated rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;86(4):784-796. DOI: 10.1016/j.pbb.2007.03.007. doi:10.1016/j.pbb.2007.03.007
48. Ferreira CF, Bernardi JR, Krolow R, et al. Vulnerability to dietary n-3 polyunsaturated fatty acid deficiency after exposure to early stress in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013;107:11-19. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.03.006. doi:10.1016/j.pbb.2013.03.006
49. Aya-Ramos L. Efecto de la separación materna durante la lactancia en ratas, sobre el consumo de edulcorantes, el peso corporal y la locomoción [Maestría]. Published online 2015.

-
50. Caicedo Mera JC. Efectos del estrés inducido por separación materna durante la lactancia. Evaluación de probables mecanismos involucrados en la expresión diferencial asociada al género [Doctorado]. Published online 2015.
 51. Lara Avella JJ. Estudio retrospectivo del vínculo madre-hijo durante el primer año de vida y su relación con el desarrollo del pre-escolar [Maestría]. Published online 2016.
 52. Congreso De Colombia 8 de noviembre de 2006. *Ley 1098 de 2006 1/118*. https://www.icbf.gov.co/cargues/avance/docs/ley_1098_2006.htm
 53. Social M de S y P. Licencia de Maternidad. Published 2020. <https://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/LicenciaMaternidad.aspx>
 54. DANE. Medición de empleo informal y seguridad social. Published 2020. https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/boletines/ech/ech_informalidad/bol_ech_informalidad_may20.pdf
 55. El Tiempo. Cada día abandonan 2 niños en Colombia. <https://www.eltiempo.com/archivo/documento/MAM-4960102>. Published November 12, 2011.
 56. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. *Resumen Ejecutivo Encuesta Nacional de La Situación Nutricional En Colombia, ENSIN 2010 [Executive Summary National Survey of Nutrition Situation in Colombia, ENSIN 2010]*.; 2010.
 57. La Fleur SE, Houshyar H, Roy M, Dallman MF. Choice of lard, but not total lard calories, dampens adrenocorticotropin responses to restraint. *Endocrinology*. 2005;146(5):2193-2199. DOI: 10.1210/en.2004-1603. doi:10.1210/en.2004-1603
 58. Iemolo A, Valenza M, Tozier L, et al. Withdrawal from chronic, intermittent access to a highly palatable food induces depressive-like behavior in compulsive eating rats. *Behav Pharmacol*. 2012;23:593-602. DOI: 10.1097/FBP.0b013e328357697f. doi:10.1097/FBP.0b013e328357697f
 59. Mela DJ. Determinants of food choice: relationships with obesity and weight control. *Obes Res*. 2001;9(11):DOI: 10.1038/oby.2001.127. doi:10.1038/oby.2001.127

-
60. Teegarden SL, Bale TL. Effects of stress on dietary preference and intake are dependent on access and stress sensitivity. *Physiol Behav.* 2008;93(4-5):713-723. DOI: 10.1016/j.physbeh.2007.11.030. doi:10.1016/j.physbeh.2007.11.030
 61. Levine AS, Kotz CM, Gosnell BA. Sugars: hedonic aspects, neuroregulation, and energy balance. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):834-842. DOI:10.1093/ajcn/78.4.834s. doi:10.1093/ajcn/78.4.834s