

EVALUACIÓN DE LA HARINA DE PLÁTANO (*Musa paradisiaca* L.) EN RATONES (*M. musculus*) FENILCETONÚRICOS

*Evaluation of Plantain (*Musa paradisiaca* L.) Meal in Phenylketonurics Mice (*M. musculus*)*

Lilliam Sívoli^{*1}, Kerika Vera^{**}, Doried Gahon^{**}, Adriana Méndez^{*}, Ana Zuley Ruiz^{***},
Elevina Pérez^{****} y Romel Guzmán^{****}

^{*}Centro de Bioquímica Nutricional, ^{**}Estudiante Maestría en Ciencias Veterinarias, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela, ^{***}Cátedra de Fisiología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Central de Venezuela, ^{****}Instituto de Ciencia y Tecnología de Alimentos, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela

Correo-E: sivoli.lilliam@gmail.com

Recibido: 12/07/13 - Aprobado: 27/11/13

RESUMEN

Los errores innatos del metabolismo se definen como trastornos genéticos que ocurren en la estructura y/o función de las moléculas proteicas. Uno de estos trastornos, es la fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés), la cual se presenta debido a la alteración en la reacción enzimática de la hidroxilación de fenilalanina (F). El tratamiento de la PKU es básicamente nutricional, por lo cual, en Venezuela, se están evaluando nuevas materias primas con bajo contenido de F, de manera que puedan ser incluidas en dietas de niños fenilcetonúricos. Estas materias primas, deben ser validadas a través de pruebas biológicas *in vivo* usando animales experimentales, antes de suministrarlos a los humanos. En el presente estudio se evaluó la harina de plátano *Musa paradisiaca* (como ingrediente único) como coadyudante en el manejo nutricional de ratones fenilcetonuricos inducidos experimentalmente utilizando un bloqueante de la enzima α -metilfenilalanina a una dosis de 24 μ M/10 g peso vivo (PV) y el aminoácido D-fenilalanina a una dosis de 52 μ M/10 g p.v. Se observó que los ratones presentaron

ABSTRACT

Inborn errors of metabolism are defined as genetic disturbances that occur in the structure and/or function of protein molecules. Phenylketonuria (PKU) is a good example of this type of disturbance, which is due to an alteration in the enzymatic reaction responsible for phenylalanine (Phe) hydroxylation. Treatment of this disease is basically nutritional. In Venezuela, new raw materials with a low content of Phe are being tested, so that they can be included in the diets of children suffering from PKU. Previous administration to humans, these raw materials should be validated by *in vivo* biological tests, using laboratory animals. Therefore, the purpose of this study was to assess the plantain (*Musa paradisiaca*) meal, as the only ingredient, in the nutritional management of experimentally induced PKU in laboratory mice, using α -methylphenylalanine, as the agent responsible for blocking phenylalanine hydroxylase, at a dose of 24 μ M/10 of body weight (BW). To help blockade, a dose of D-phenylalanine (52 μ M/10g of BW), was also administered. The results of the investigation showed that during the

¹ A quien debe dirigirse la correspondencia (To whom correspondence should be addressed)

solo una elevación de los niveles de F ($P \leq 0,05$) alcanzando una hiperfenilalaninemia leve (4-10mg/dL de sangre) durante la etapa predestete. Sin embargo, al ser sometidos a una alimentación postdestete con la harina de plátano, como única fuente nutritiva, se pudo observar una diferencia en el desarrollo del animal ($P \leq 0,05$), evidenciándose un marcado deterioro y desnutrición. Se recomienda realizar estudios adicionales, que incorporen junto con la harina de plátano, un glicomacropéptido que supla los requerimientos mínimos nutricionales de los ratones en crecimiento y mantenga bajo los niveles de F.

(Palabras clave: Harina de plátano, ratón, fenilalanina, enfermedades de carencia, fenilcetonuria, bloqueo enzimático, inducción enzimática)

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hereditarias o errores innatos del metabolismo, se definen como trastornos bioquímicos genéticamente determinados que ocurren en la estructura y/o función de las moléculas proteicas. En los humanos, éstas se caracterizan por la acumulación o almacenamiento de substratos específicos de enzimas lisosomales o subproductos dentro de las células, debido a una deficiencia total o parcial de dichas enzimas, constituyendo una importante causa de morbi-mortalidad en edades pediátricas (Montoya y Satizábal, 2007). Estas patologías tienen en común que son generadas por mutaciones que afectan proteínas con propiedades funcionales específicas, provocando estados morbosos que pueden ser leves o letales (Montoya y Satizábal, 2007). Estas enfermedades se catalogan como raras en los niños, y como grupo, pueden afectar al 1% de los recién nacidos ya que tienen su origen en alteraciones genéticas, no existe tratamiento farmacológico convencional y su manejo tradicionalmente está dirigido a corregir o prevenir algunas manifestaciones clínicas, como es el caso de la fenilcetonuria (PKU, por sus siglas en inglés, *phenylketonuria*). En la PKU el organismo no puede metabolizar fenilalanina (F) en el hígado, debido a la carencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH). El manejo terapéutico de la PKU es básicamente nutricional y consiste en dar un aporte mínimo de F suficiente

pre-weaning stage, mice exhibited a slight elevation in Phe levels that was statistically significant ($P \leq 0.05$), reaching a hyperphenylalaninemia level of 4-10 mg/dL of blood. In contrast, when mice were subjected to a post-weaning diet with plantain meal as the only nutritional source, a difference ($P \leq 0.05$) in their development could be observed, which evidenced marked deterioration and malnutrition. It is recommended that additional studies be performed that include a glycomacropéptid along with the plantain meal, so that minimum nutritional requirements can be supplied, keeping low levels of Phe in PKU patients.

(Key words: Plantain meal, mice, phenylalanine, deficiency diseases, phenylketonuria, enzyme interference, enzyme induction)

para el crecimiento y desarrollo, que además sea bien tolerado por el paciente, con un aporte total de proteínas, carbohidratos y grasa, acorde con los requerimientos según edad y peso (Ruiz Pons *et al.*, 2004). Estas dietas debe ser suplementadas con vitaminas, minerales y oligoelementos. Por otro lado, el alimento debe aportar las cantidades necesarias de tirosina, ya que la producción de este aminoácido se ve afectada directamente por la carencia de la enzima anteriormente citada. En vista de que en la actualidad se dispone de muy pocos productos destinados a la alimentación de individuos que padecen PKU, en especial niños, surge la necesidad de desarrollar sustitutos proteicos y harinas compuestas que presenten características organolépticas y nutritivas apropiadas, utilizando tanto materias primas y tecnologías nacionales para la elaboración del alimento especial. Entre las materias primas utilizadas en la alimentación de infantes se encuentra la harina de plátano, la cual es de fácil cultivo y adquisición, además de poseer un bajo contenido de F (Guzmán, 2011), y tiene innumerables bondades nutricionales. En estudios realizados sobre esta harina, Rosales (2008) destaca su disponibilidad energética, aporte de varias vitaminas y minerales. Además, Pacheco-Delahaye y Testa (2005) citan la presencia de almidones resistentes en la misma, cuya importancia radica en la mejora de la digestibilidad, el funcionamiento gastrointestinal e incluso el metabolismo hepático y

del colon. Por lo antes expuesto, se hace necesario que una vez procesados los ingredientes utilizados para elaborar las dietas con bajo o nulo contenido del aminoácido F, se proceda a realizar pruebas biológicas con animales experimentales (ratones), previas al suministro de las mismas a humanos fenilcetonúricos. De lo anteriormente expuesto, el objetivo principal de esta investigación fue evaluar el efecto de la harina de plátano (*Musa paradisíaca* L.) como alternativa nutricional, sobre los niveles de F en ratones fenilcetonúricos inducidos experimentalmente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Los experimentos se realizaron en el bioterio de la Cátedra de Bioquímica de la Facultad de Ciencias Veterinarias de la Universidad Central de Venezuela, bajo las normas del Comité de Bioética de dicha Institución.

Se utilizó como materia prima harina de plátano, compuesta por una relación de 60% harina de plátano cruda y 40% de harina de plátano pre-gelatinizada cuya composición en mezcla según Guzmán, (2011) fue: (2,45% grasa; 3,32% proteína; 2,10% cenizas; 68,03% almidón total, 47,07% almidón digerible y 21,06% almidón resistente) y un alimento comercial (Ratarina marca PROTINAL; registro del MPPAT SASA N° A.F. 304), con 26% proteína; 2% grasa; 6% fibra y 40% extracto libre de nitrógeno. Los animales experimentales empleados fueron ratones (*M. musculus*) de color negro, adultos ambos sexos y de la cepa C57.

Tratamientos

Inducción experimental de la PKU en ratones: Para inducir la hiperfenilalaninemia en ratones, se usaron el inhibidor competitivo de la enzima PHA (α -metil-fenilalanina) y el aminoácido D-fenilalanina (E.C. 211-603-5, *Sigma Mo, EUA*). Los animales experimentales se mantuvieron bajo condiciones óptimas de bienestar para su desarrollo, como es exigido por las leyes de protección de los animales de experimentación (Zuñiga et al., 2001). Debido a la necesidad de obtener, para el ensayo, ratones recién nacidos y siendo el traslado (entre el bioterio proveedor y el utilizado en la experimentación) una fuente de estrés para estos animales tan pequeños, se decidió realizar el apareamiento de los animales en el

mismo sitio donde se harían los experimentos. Para la inducción de la enfermedad, se utilizó un grupo de 90 animales, con edades comprendidas entre los 8 y 10 d de nacidos. Los cuales permanecieron en la misma jaula con sus madres y a cada uno se les administró diariamente, vía intraperitoneal (VIP), 0,2 mL de α -metilfenilalanina a una dosis de 24 μ M/10g peso vivo (PV) y con 0,2 mL de F a una dosis de 52 μ M/10g PV (Del Valle et al., 1978). Este procedimiento se realizó hasta el día 21 de vida (correspondiente a la edad del destete), para lo cual, se procedió a retirar a las madres de la jaula, dejando solo la camada. Posteriormente, solo se administró a cada ratón, la dosis correspondiente al inhibidor de la enzima fenilalanina hidroxilasa (α -metilfenilalanina), a la misma dosis durante 15 d, con intervalos de 48 h, con la finalidad de mantener el estado fenilcetonúrico, para efectuar los ensayos posteriores (ensayos A y B). Simultáneamente, se utilizó como control a un grupo de 20 animales, a los que se les aplicó diariamente VIP, 0,2 mL de una solución de cloruro de sodio (NaCl) al 0,9% (Del Valle et al., 1978).

Ensayo A: Para la determinación de F, la sangre fue colectada de la cola de los ratones seleccionados al azar, tomando tres animales durante las primeras dos muestras y luego uno por cada grupo bajo experimentación, cada cuatro días durante todo el ensayo. Seguidamente, se procedió a realizar la determinación de F por fluorimetría, utilizando un ultramicroensayo fluorescente (UMTEST PKU).

Luego de inducir la PKU en los ratones, durante la fase de lactancia (verificado experimentalmente por los valores de F en sangre de los animales), se procedió a dividirlos para la fase experimental (ensayos biológicos), en dos grupos de 25 animales cada uno, a los cuales se les mantuvo la condición de PKU con aplicaciones interdiarias con la dosis del inhibidor de la enzima PHA, como se explicó previamente. A uno de estos grupos, se le ofreció harina de plátano en forma de granulada (*pellets*), elaborada en el laboratorio (PKUHP), en tanto que el grupo control (PKUC) recibió alimento comercial, suministrándole agua fresca y limpia *ad libitum*.

Al lote de 20 ratones sanos destetados, que durante la lactancia habían recibido aplicaciones de solución salina al 0,9% (grupo control), se le continuó el tratamiento (administraciones inter-diarias), siendo

distribuidos en dos grupos de 10 animales cada uno, los cuales, igualmente, fueron alimentados con la harina de plátano (CHP) y ratarina comercial (CC), respectivamente. A estos animales, una vez destetados, además del alimento, se les suministró agua limpia y fresca *ad libitum*, al igual que al resto de los ratones bajo experimentación.

Ensayo B: Para evaluar la digestibilidad de los alimentos utilizados por los ratones al someterlos a los tratamientos experimentales (harina de plátano y ratarina) y para determinar cetonas y ácido fenilpirúvico, se procedió a separar a los ratones en jaulas pequeñas con dos ratones cada una (cinco réplicas por alimento), con control del consumo diario del alimento.

Para realizar esta evaluación se colocó, luego de tres días postdestete, al azar, un animal de cada uno de los grupos anteriormente mencionados (cuatro grupos en total) en una jaula metabólica, para la recolección de heces y orinas durante 48 h. Pasado este tiempo, se rotaron los animales hasta cubrir los 15 d postdestete. Posteriormente, se tomaron las heces recolectadas durante este período y se formó un *pool* o muestra compuesta con las mismas. Luego, estas se utilizaron para determinar la digestibilidad aparente (FAO, 1992), el contenido de nitrógeno por el método de *Kjeldahl* (AACC, 1993) y las pruebas cualitativas de cetonas y ácido fenilpirúvico en orina, aplicando esta última diariamente. Por otra parte, se evaluó la conducta animal, la cual se basó específicamente en el comportamiento del animal al momento de la manipulación, cuando se encontraban en período de tranquilidad del entorno y la capacidad para encontrar el alimento una vez colocados dentro de la jaula metabólica. Para la determinación de cetonas y ácido fenilpirúvico en orina, se utilizó la prueba cualitativa comercial CETOTEST[®], mientras que para la determinación del ácido fenilpirúvico en orina, se utilizaron las tiras reactivas cualitativas (prueba del cloruro férrico; Cardesa, 2009).

Análisis Estadístico

Los datos obtenidos fueron analizados utilizando la prueba de comparación de medias Tukey. Para determinar las diferencias entre tratamientos, se utilizó el paquete estadístico Statistic (1996). Los resultados se expresaron como medias \pm la desviación estándar (DE). Es importante resaltar que la unidad

experimental estuvo conformada por cada uno de los animales.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Determinaciones Bioquímicas

Ensayo A. Determinación de fenilalanina en sangre

Para el día inicial del ensayo, se obtuvo un valor promedio en el lote total de animales de 1,18 mg/dL de fenilalanina en sangre; luego de transcurridos los primeros 12 d del ensayo, se reportaron valores de $1,25 \pm 0,06$ mg/dL de F para el grupo de animales control y de $4,62 \pm 0,24$ mg/dL para el grupo de animales PKU, siendo estadísticamente diferentes ($P < 0,05$). En la Tabla 1, se observa que para el día 22 de edad (cinco días postdestete), no se presentaron diferencias significativas de concentración de F en sangre entre los grupos; mientras que para el día 25 (nueve días postdestete) el grupo PKUC mostró diferencias en comparación con el grupo CC pero no con los otros, aunque todos los valores estuvieron dentro de una hiperfenilalaninemia benigna. Es importante resaltar que el grupo que mostró el mayor nivel, coincide con los animales PKU que consumieron alimento comercial, ya que el mismo tiene un elevado contenido de proteínas (26%). Tomando en consideración la clasificación que realizaron Ramírez *et al.* (2007), se logró alcanzar durante la fase experimental una hiperfenilalaninemia leve (4-8 mg/dL) el día 12 de administración.

Diversos autores han corroborado, que cuando la α -metilfenilalanina (AMF) es administrada junto con F (24 y 52 μ M/10g PV, respectivamente) en ratones de 3-15 d de edad, se reduce la actividad de la PAH en un 75%, lo cual ocasiona un incremento en la concentración de F en plasma, además de otras pequeñas alteraciones comparables con los pacientes PKU (Del Valle *et al.*, 1978; Binek-Singer y Jonson, 1982; Diamond *et al.*, 1994; Austic *et al.*, 1999; Costabeber *et al.*, 2003). Los autores citados sostienen que la concentración plasmática de la F se mantiene durante 18 h después de la administración de la dosis farmacológica y que la misma desciende paulatinamente entre el día 18 y 23 de edad de los animales. Sin embargo, dicho descenso también se ha observado en los ratones utilizados como controles, a los que solo se les administró diariamente NaCl al 0,9%. En este estudio, se observó un leve descenso

Tabla 1. Concentración de fenilalanina en sangre de ratones destetados fenilcetonuría inducidos

Tratamiento	n	Día	
		22	25
Control /alimento comercial (CC)	10	1,04±0,24 ^a	1,12±0,53 ^c
Control /harina de plátano (CHP)	10	1,25±0,61 ^a	1,48±0,53 ^{ab}
PKU/ alimento comercial (PKUC)	25	1,60±0,50 ^a	2,77±0,65 ^a
PKU/harina de plátano (PKUHP)	25	1,75±0,30 ^a	2,04±0,41 ^{ab}

Los valores representan las medias \pm desviaciones estándar. Los datos con letras diferentes en la misma línea son significativamente diferentes ($P < 0,05$).

PKUC: animales fenilcetonúricos, alimento comercial ratarina; CC: animales controles, alimento comercial ratarina; PKUHP: animales fenilcetonúricos alimentados con harina de plátano; CHP: animales controles alimentados con harina de plátano

de la concentración plasmática del aminoácido; sin embargo, este descenso también puede ser atribuido al hecho de que justamente esta fecha coincidió con el destete de los animales y con la simultánea variación en cuanto a la dosis de inducción de la patología, ya que se dejó de administrar la F y sólo se administró AMF. Por otra parte, los mismos autores también afirman que la concentración plasmática del aminoácido solamente se mantiene elevada desde una hora luego de la administración de la dosis de inducción, hasta pasadas las 18 h post aplicación, tendiendo a la normalización a partir de las 24 h y llegando a su completa normalidad entre el segundo y el cuarto día de aplicación de la dosis. En el estudio realizado, se puede corroborar lo afirmado, ya que se logró observar diferencias en las concentraciones plasmáticas de la F cuando se tomaron muestras interdiarias (48 h post inyección) y 18 h post inyección. Según reportan, Del Valle *et al.*, 1978 y Costabeber *et al.*, 2003, nunca se logra una completa supresión de la PAH, por lo que es posible observar niveles de tirosina (Tyr) en plasma de los animales PKU con una concentración de 350 nmol/mL entre los días 6-10 y de 98 nmol/mL entre los días 24-27. En cuanto a la concentración de la F en sangre de ratones, a los cuales se les ha inducido la PKU, Del Valle *et al.*

(1978) lograron determinar un concentración de 70-100 nmol/mL en los animales del grupo control y de 6-9 veces aumentada en los animales inducidos. Por su parte, Diamond *et al.* (1994) aseveran que para los controles (NaCl 0,9%) se obtuvo un promedio de 2,2 mg/dL en sangre mientras que los animales tratados con AMF más F se logra detectar un promedio de 13,7 mg/dL en sangre; como fue posible observarlo durante el quinto y noveno día del período de inducción (predestete) del grupo experimental utilizado posteriormente para administrarle la dieta comercial. En cuanto a los resultados de los animales del grupo control, se aproximaron mayormente a los expresados por Del Valle *et al.* (1978).

Ensayo B. Digestibilidad, determinación de cetonas y ácido fenilpirúvico

En la Tabla 2, se observa la digestibilidad aparente de los alimentos utilizados en los tratamientos, evidenciándose claramente, una elevada digestibilidad del alimento comercial en comparación con la harina de plátano ($P < 0,05$), lo cual explica la deficiencia en cuanto al desarrollo corporal y ganancia de peso de los animales alimentados con harina de plátano, ya que la misma no cubre los requerimientos nutricionales mínimos de la especie. Por otra parte, como lo expresa Guzmán (2011), la mezcla utilizada de harina de plátano cruda y pre gelatinizada, a una proporción de 60:40, contiene una alta cantidad de almidón resistente por lo cual hace que su digestibilidad *in vitro* sea baja ($\pm 18\%$ -120 min), debido a la limitada actividad enzimática y bacteriana para la digestión de los compuestos de amilosa que esta harina contiene. Este principio es corroborado por Pacheco-Delahaye (2002) y Waliszewski *et al.* (2003), quienes expresan que la harina de plátano verde contiene 86% de almidón, del cual 40,7% es amilosa y además forma el 8,6% de fibra dietética. Varios estudios han sido realizados sobre el potencial benéfico del almidón presente en la banana verde. En este sentido, Faisant *et al.* (1995) estudiaron la resistencia del almidón a la hidrólisis enzimática en individuos sanos, encontrando que un 84% del almidón ingerido era capaz de alcanzar el íleon terminal, demostrando ser resistente a la hidrólisis por las amilasas. Estudios posteriores han encontrado que un 17% puede ser excretados en las heces (González y Pacheco-Delahaye, 2006).

Por todo lo antes expuesto, además del desbalance de una dieta completa, se explica claramente la

Tabla 2. Digestibilidad aparente del alimento comercial y la harina de plátano

Tratamientos	Variables			
	Alimento consumido (g)	Nitrógeno consumido (g)	Nitrógeno excretado (g)	Digestibilidad aparente (%)
Alimento comercial (ratarina)	8,68	0,67	0,173	4,15
Harina de plátano	5,20	0,24	0,22	0,25

n= 10 animales total por tratamiento

desnutrición letal de los animales en este ensayo, debido a que hubo un mínimo aporte proteico a través de la harina de plátano, siendo insuficiente para cubrir los requerimientos mínimos fisiológicos para su crecimiento y desarrollo. Los animales entraron en una fase de latencia, en la cual poco a poco fueron consumiendo sus reservas proteicas y posteriormente sus proteínas funcionales, hasta culminar en desnutrición avanzada y muerte.

En la Tabla 3, se muestran los datos obtenidos sobre presencia de las cetonas y el ácido fenilpirúvico en muestras de orina. Estas determinaciones se realizaron durante todo el período experimental a los seis grupos, observando mayor positividad en los animales a los cuales se les indujo la PKU y en la etapa predestete. Del Valle *et al.* (1978) y Lane *et al.* (1980), citan que, cuando los ratones jóvenes son tratados con AMF y F de manera simultánea, además de observarse un aumento en la concentración de F en plasma, también es posible detectar excreción de metabolitos como el ácido fenilpirúvico y cetonas (Colombo *et al.*, 2003). Cuando se realiza la prueba del cloruro férrico a pacientes PKU, y esta es positiva, la cinta se torna de color verde, indicando la presencia del ácido fenilpirúvico. Lo que fue posible corroborar al momento de realizar la prueba de cloruro férrico a los ratones tratados. No siempre es posible detectar dichos metabolitos, por lo cual se puede justificar el hecho de que a pesar de que el día ocho de haber sido tratados, cuando se observó el más elevado nivel de F en sangre, no coincidiera con la presencia de ácido fenilpirúvico ni cetonas en orina en los ratones. También, se puede explicar la no coincidencia de estos metabolitos con todas las elevaciones de la F en sangre, debido al hecho de que no siempre ambas muestras pertenecían a los mismos animales. Otro factor que evidentemente afectó la muestra, fue el hecho de que nuestros animales PKUHP y CHP presentaron una notable disminución en la excreción de orina y heces,

además de un estado de desnutrición e inanición, lo que pudo dar como resultado falsos positivos.

En cuanto a la conducta animal, se pudo observar mayor docilidad de los animales PKU, con respecto a sus controles al momento de la manipulación. Por otra parte, también se observó un retraso de 10-15 min de los animales PKU al momento de encontrar el alimento una vez colocados dentro de la jaula metabólica. Además, los animales alimentados con la harina de plátano presentaron una conducta aletargada y encorvada. Brass y Greengard (1982), realizaron un estudio en ratas adultas, que fueron tratadas con AMF más F, durante las primeras tres semanas de vida mostraron problemas de laterización, presentando actividades o movimientos en círculos, conducta que ha sido asociada a patrones de comportamiento regulados por la ruta dopaminérgica. Por otra parte, Diamond *et al.* (1994) afirman que otros patrones observados en éste y otros estudios modelos de PKU, es el anormal desarrollo de parámetros como la habilidad de aprendizaje de estos animales en una prueba de laberinto y la capacidad de locomoción. Si bien es cierto que durante nuestro ensayo no se realizó una prueba de laberinto, se logró observar un retraso evidente en cuanto a la locomoción y movimiento de los animales PKU, con respecto a algunos sanos, que además resultaron menos dóciles a la manipulación. La otra condición de conducta observada fue la capacidad que tenían los animales sanos para encontrar con mayor facilidad el alimento y el agua una vez colocados dentro de una jaula metabólica. Los animales PKU presentan un retraso mensurable de hasta 15 min de diferencia, con respecto a los animales sanos.

CONCLUSIONES

Se logró inhibir experimentalmente la enzima fenilalanina hidroxilasa empleando α -metilfenilalanina

Tabla 3. Positividad a la prueba de cetonas y de cloruro férrico en orina

Días ensayo	Tratamiento			
	PKU alimento comercial PKUC	Control alimento comercial CC	PKU harina plátano PKUHP	Control harina plátano CHP
4	0/10	0/5	0/10	0/5
8	3/10	0/5	1/10	0/5
12	7/10	0/5	4/5	0/5
19	0/10	0/5	0/5	0/5

Los datos están expresados en número de animales positivos/número de animales muestreados.

PKUC: animales fenilcetonúricos alimentados con alimento comercial, ratarina; CC: animales controles alimentados con alimento comercial, ratarina; PKUHP: animales fenilcetonúricos alimentado con harina de plátano; CHP: animales controles alimentados con harina de plátano

hidroxilasa como inhibidor competitivo, ocasionando una hiperfenilalaninemia leve. La utilización de la harina de plátano (60:40) en animales PKU permitió disminuir los niveles de F en sangre en los ratones en la etapa postdestete. Por otra parte, la conducta de los animales PKU se evidenció aletargada y un evidente retraso, además también se observó una gran disminución en la excreción de heces y orina. Igualmente, se evidenció la presencia de cetonas y ácido fenilpirúvico en orina en los animales PKU, la cual prevaleció solamente en la etapa pre destete. Por todo lo antes expuesto, se recomienda realizar estudios adicionales, en los cuales se incorpore, junto con la harina de plátano un glicomacropéptido que supla los requerimientos mínimos nutricionales de los ratones, en crecimiento y mantenga bajos los niveles de F en pacientes fenilcetonúricos.

AGRADECIMIENTO

Al Consejo de Desarrollo Científico y Humanístico (CDCH) de la Universidad Central de Venezuela, Proyecto PG- 11.007133 2008/1. Al Instituto de Estudios Avanzados (IDEA, Laboratorio Errores Innatos del Metabolismo) y a la MSc. Liz Pérez por su valioso apoyo en el análisis de fenilalanina en sangre.

REFERENCIAS

- AACC. 1993. Approved methods of the American Association of Cereal Chemists (AACC). Methods 46-11 and 54-30A. AACC, St. Paul, Minnesota, USA .
- Austic, R.; Chun-Li, Su; Strupp, B.; Levitsky, D. 1999. Effects of dietary mixtures of amino acids on fetal growth and maternal and fetal amino acid pools in experimental maternal Fnylketonuria. *Am. J. Clin. Nutr.*, 69:687-96.
- Binek-Singer, P.; Jonhson, T. 1982. The effects of chronic hyperFnylalaninemia on mouse brain protein synthesis can prevent by other amino acids. *Biochem. J.*, 206:207-414.
- Brass, C.; Greengard, O. 1982. Modulation of cerebral catecholamine concentration during hyperFnylalaninemia. *Biochem. J.*, 208:765-771.
- Cardesa, J. 2009. Aspectos históricos de la fenilcetonuria. Universidad Badajoz. 14 p.
- Costabeber, E.; Kessler, A.; Dutra, C.; Souza, A.; Wajner, M.; Duval, C. 2003. HyperFnylalaninemia reduces creatine kinase activity in the cerebral cortex of rats. *Int. J. Devl. Neurosc.*, 21:111-116.
- Colombo, M.; Cornejo, V.; Raimann, E. 2003. Errores Innatos del Metabolismo de los Aminoácidos. Errores Innatos en el Metabolismo de los Niños. Capítulo 3. Editorial Universitaria. Santiago de Chile. 2^{da}. Edición, 71-13.
- Del Valle, J.A.; Dienel, G.; Greengard, O. 1978. Comparison of α -methylFnylalanine and *p*-chloroFnylalanine as inducers of chronic hyperFnylalaninaemia in developing rats. *Biochem. J.*, 170:449-598.
- Diamond, A.; Ciaramitaro, V.; Donner, E.; Djali, S.; Robinson, M. 1994. An animal model of early-treated PKU. *J. Neuro.*, 14:3072-382.
- Food and Agriculture Organization (FAO). 1992. Determinación Digestibilidad Aparente.
- Faisant, N.; Gallart, D.J.; Champ, M. 1995. Banana starch breakdown in the human small intestine studied electron microscopy. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 49:99-104.
- González, O.; Pacheco-Delahaye, E. 2006. Propiedades físicas y reológicas de la harina de banana verde (Musa-AAA) en la elaboración de geles de piña (Ananas-cromosus-L-Merr.). *Rev. Fac. Agron.*,

- 32:27-40.
- Guzmán, R. 2011. Estudio integral de dos variedades de musas (*Musa spp*) I. elaboración de productos a base de harinas II. Producción de maltodextrinas y uso en microencapsulación de antioxidantes. Tesis Doctoral, Instituto Ciencia Tecnología de Alimentos, UCV.
- Lane, J.D.; Schöne, B.; Langenbeck, U.; Neuhoff, V. 1980. Characterization of experimental Fnylketonuria. Augmentation of hyperFnylalaninemia with a-methylFnylalanine and p-chloroFnylalanine. *Biochim. Biophys. Acta.* 627:144-56.
- Montoya J.C.; Satizábal J.M. 2007. Caracterización bioquímica y genética de las hiperfenilalaninemias en la ciudad de Cali. El hombre y la Máquina. [en línea]. Dirección URL: <<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47802805>> ISSN 0121-0777. [Consulta: Jun. 2013].
- Pacheco-Delahaye, E. 2002. Evaluación nutricional de hojuelas fritas y estudio de la digestibilidad del almidón de plátano verde (*Musa spp*). *Rev. Fac. Agron.*, 28:42-48.
- Pacheco-Delahaye, E.; Testa, G. 2005. Evaluación Física y Sensorial de Panes de Trigo y Plátano Verde. *INCI* v.30 n.5 Caracas.
- Ramírez, F.; Pérez, M.; Ibarra, C. 2007. Controversias en la clasificación de las hiperfenilalaninemias. Propuesta de unificación. *Acta Pediatr. Mex.*, 28:261-9.
- Rosales, M. 2008. El cultivo del plátano en Venezuela. Desde el campo hasta la mesa. *Agroalim.*, 27:125-127.
- Ruiz Pons, M.; Sánchez-Valverde Visus, F.; Dalmau Serra, J.; Gómez López, L 2004. Tratamiento nutricional de los errores innatos del metabolismo. 1^{era}. edición, editorial ERGON, Majadahonda, Madrid. 370 p.
- Waliszewski, K.N.; Aparicio, M.A.; Bello, L.A., Monroy, J.A. 2003. Changes of banana starch by chemical and physical modification. *Carbohydrates polymers.* 52:237-242.
- Zuñiga, J.; Tur, J.; Milacco, J.; Pineda. 2001. Ciencia y Tecnología en Protección y Explotación Animal. Ed. McGraw-Hill Interamericana. Madrid, 348 p.