



## Artículo de revisión

# Anemia de células falciformes. Un enfoque a través del soporte nutricional

## Sickle cell anemia. An approach through nutritional support

Samantha Praget-Bracamontes  
Guadalupe Soto-Rodríguez

Facultad de Medicina, Licenciatura en Nutrición Clínica,  
Benemérita Universidad de Puebla, México

**Recibido:** 18-10-2021

**Aceptado:** 13-12-2021

### Resumen

La anemia de células falciformes (ACF) es la forma más frecuente de hemoglobinopatía estructural, de carácter autosómica recesiva, originada por una mutación en el gen Hemoglobina Subunidad Beta (HBB) que codifica para la cadena beta globina ( $\beta$ -globina), como producto de una sustitución en la cadena de un ácido glutámico por valina en la sexta posición, denominada hemoglobina-S (HbS). Tiende a presentarse con mayor frecuencia entre personas cuyo linaje puede vincularse con el África subsahariana, Medio Oriente, el Mediterráneo, la India, el Caribe, América Central y del Sur. Como parte de su fisiopatología, los eritrocitos se observan en forma de hoz, generando una polimerización de las moléculas de hemoglobina, conduciendo a la rigidez e inestabilidad de los hematíes, produciendo manifestaciones multisistémicas tanto agudas como crónicas; consecuentemente se aumenta la susceptibilidad a infecciones, a la aparición de anemia crónica, hemólisis, episodios de oclusión vascular y crisis dolorosas. En la actualidad, no existe cura disponible para la patología. Sin embargo, se ha demostrado que un manejo multidisciplinar adecuado puede contribuir a coadyuvar los síntomas, disminuir la exacerbación de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Esta revisión tiene como finalidad enfatizar la importancia que posee el soporte nutricional en el tratamiento de la anemia de células falciformes, destacando el papel de la alimentación y suplementación dietética simultáneo a la práctica estándar.

**Palabras clave:** anemia de células falciformes, gen HBB, soporte nutricional

### Abstract

Sickle cell anemia (SCD) is the most frequent form of structural hemoglobinopathy, of an autosomal recessive nature, caused by a mutation in the Hemoglobin Beta Subunit (HBB) gene encoding for the beta globin chain ( $\beta$ -globin), as a product of a substitution in the chain of a glutamic acid by valine in the sixth position, called hemoglobin-S (HbS). It tends to occur more frequently among people whose lineage can be linked to Sub-Saharan Africa, the Middle East, the Mediterranean, India, the Caribbean, Central and South America. As part of its pathophysiology, erythrocytes are seen in the shape of a sickle, generating a polymerization of hemoglobin molecules, leading to stiffness and instability of erythrocytes, which produces acute and chronic multisystemic manifestations; consequently, the susceptibility to infections, appearance of chronic anemia, hemolysis, episodes of vascular occlusion and painful crises are increased. Currently, there is no cure available for the pathology. However, it has been shown that adequate multidisciplinary management can contribute to improve the symptoms, reducing the exacerbation of the disease and the quality of life of these patients. This review aims to emphasize the importance of nutritional support in the treatment of sickle cell anemia. In addition to standard treatment, patients can receive better healthcare, decrease the exacerbation of the disease, and enjoy a better quality of life by food and dietary supplementation.

**Keywords:** sickle cell anemia, HBB gene, nutritional support

## Introducción

La anemia de células falciformes (ACF) o drepanocitosis es la forma más frecuente de hemoglobinopatía estructural, originada por una mutación en el gen Hemoglobina Subunidad Beta (HBB) que codifica para la cadena beta globina ( $\beta$ -globina), originada por una sustitución en la sexta posición de un ácido glutámico por valina (MalaCards, s.f.; Maitland-Rouse y Valverde-Muñoz, 2014). Es un trastorno sanguíneo hereditario de carácter autosómico recesivo, en el cual los glóbulos rojos se observan en forma de hoz; esto genera una polimerización de las moléculas de hemoglobina, produciendo complicaciones como anemia hemolítica, episodios de oclusión vascular, crisis dolorosas, infecciones recurrentes, etc. como se describen en la Tabla 1 (Hyacinth et al., 2010; Nartey et al., 2021).

**Tabla 1.** Complicaciones clínicas asociadas a la anemia de células falciformes.

Complicación	Descripción
Crisis dolorosas	Cuando las células falciformes viajan a través de los vasos sanguíneos pequeños, pueden atascarse y obstruir el flujo sanguíneo ocasionando dolor, que puede comenzar repentinamente pudiendo ser leve o severo; es considerada como la complicación más común de esta enfermedad, por la que la mayoría de los afectados acuden a urgencias médicas. <sup>a,c</sup>
Síndrome torácico agudo	Una infección pulmonar o células falciformes que bloquean los vasos sanguíneos en los pulmones, lo que resulta en dolor pleurítico, fiebre y síntomas de enfermedad pulmonar como disnea y taquipnea. <sup>c,d</sup>
Infecciones recurrentes	Es la causa más frecuente de muerte en los primeros cinco años, como consecuencia del hipoesplenismo funcional que conduce a fibrosis progresiva, favoreciendo la aparición de infecciones por gérmenes encapsulados y el riesgo de sepsis. <sup>a,b</sup>
Priapismo	Los hombres con esta enfermedad pueden llegar a tener erecciones dolorosas y persistentes, debido a que las células falciformes pueden bloquear los vasos sanguíneos del pene, lo que puede provocar impotencia con el tiempo. <sup>d</sup>
Secuestro esplénico	Ocurre cuando una gran cantidad de células falciformes quedan atrapadas en el bazo generando esplenomegalia; existe una modificación súbita del hematocrito o nivel de hemoglobina por debajo del 20% de los niveles basales; <sup>e</sup> los síntomas incluyen astenia, labios pálidos, hiperventilación, sed excesiva, dolor abdominal (vientre) en el lado izquierdo del cuerpo y taquicardia. <sup>a</sup>

<sup>a</sup>CDC (2021). <sup>b</sup>Ayala Viloria et al., (2016). <sup>c</sup>MalaCards (s.f.). <sup>d</sup>Sickle cell anemia (s.f.).

Los heterocigotos con rasgo drepanocítico (HbAS) son portadores asintomáticos; los sintomáticos pueden ser homocigotos o dobles heterocigotos, cuando el gen anormal de la Hb-S se une a otro gen anormal que afecta a la cadena  $\beta$ -globina; siendo las formas más frecuentes la Hb-SC, la Hb-S- $\beta$ -talasemia (no se produce Hb A -la Hb normal del adulto- por lo que sólo existe Hb-S dentro del hematíe) y la Hb-S- $\beta$ -talasemia + (en donde se produce cierta cantidad de Hb-A en el gen afectado en la  $\beta$ -talasemia). Las formas más graves de la enfermedad son la Hb-SS y S- $\beta$ -talasemia, mientras que la Hb-SC y la S- $\beta$ -talasemia + cursan de forma más leve (Hyacinth et al., 2010).

Dada la naturaleza crónica de los síntomas de la ACF, la mejor esperanza para la mayoría de los pacientes es una terapia oral autoadministrada de bajo costo; actualmente, el único tratamiento de este tipo es la hidroxiurea (Dixit et al., 2018). Este fármaco es bien tolerado, seguro y eficaz para los pacientes, su uso ha

demostrado una disminución de los episodios de dolor, crisis vasooclusivas, aumenta los niveles de hemoglobina fetal y mejora el crecimiento en niños (Hyacinth et al., 2010; OMIM, s.f.).

A pesar de que existen cada vez más estudios acerca de la importancia del soporte nutricional en este tipo de pacientes, se requieren más investigaciones sobre el papel e importancia de la nutrición en la anemia drepanocítica y la búsqueda de nuevas directrices multidisciplinares para su manejo clínico (Dixit et al., 2018).

## Atributos de la proteína beta-globina

La proteína beta-globina consta de 147 aminoácidos (GeneCards, s.f.). La hemoglobina A adulta (HbA) posee estructura cuaternaria, es un heterotetrámero formado por dos cadenas alfa y dos cadenas beta (Hyacinth et al., 2010). Participa en diversos mecanismos, entre los más destacados son: endocitosis mediada por receptor, respuesta inmunológica innata, coagulación de la sangre, regulación de la presión arterial y transporte de oxígeno (GeneCards, s.f.). Genómicamente, se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 en la región 15.4 (11p15.4), su mayor expresión celular es en el compartimiento extracelular y en el citosol (GeneCards, s.f.). Se ha identificado una mayor expresión de la proteína codificada por el gen HBB en la médula ósea, los tejidos linfoides (bazo) y la placenta (The Human Protein Atlas, s.f.).

## Incidencia de la enfermedad

Esta enfermedad es el trastorno monogénico más común y tiende a presentarse con mayor frecuencia entre personas cuyo linaje puede vincularse con el África subsahariana, Medio Oriente, el Mediterráneo, la India, el Caribe y América Central y del Sur (Alzahrani et al., 2020; Nartey et al., 2021; Sedrak y Kondamudi, 2021; Williams et al., 2004).

Según el *Orphanet Journal of Rare Diseases*, la prevalencia de la ACF es de 1 a 5 casos por cada 10,000 personas en Europa y Estados Unidos; en países africanos se presenta en 1 por cada 500 individuos, presentando el rasgo de células falciformes 1 de cada 12; prevaleciendo en menor cuantía en los hispanoamericanos, 1 en cada 36,000 (MalaCards, s.f.). La incidencia de casos de la ACF en los países desarrollados (Reino Unido, Francia, Italia y Alemania) ha ido en aumento en las últimas dos décadas debido a la migración de personas provenientes de países donde existe una alta prevalencia. La distribución por edades en este tipo de población ha ido cambiando de un patrón de trastorno infantil, y dada la mayor sobrevivencia a la adultez y/o la vejez (Inusa et al., 2019). Hasta el momento, se ha reportado que más del 94% de los diagnosticados con este padecimiento en países desarrollados sobreviven hasta la edad adulta, a diferencia de los países africanos donde el 50 – 90% llega a morir en los primeros cinco años de vida (CDC, 2020; Kuznik et al., 2016).

## Diagnóstico

La detección prenatal de ACF es posible a través del muestreo de vellosidades coriónicas o por medio del

cribado universal del recién nacido por electroforesis. La drepanocitosis está indicada por la presencia de hemoglobina F (HbF) y S (HbS) y la ausencia de hemoglobina A (MalaCards, s.f.). Según datos recopilados de MalaCards (s.f.), los marcadores electroforéticos son: Hemoglobina-S al 85-90% (normalmente 0%), Hemoglobina-A al 0% (normalmente 95-98%) y Hemoglobina-F al 2-15% (normalmente 0.8-2%).

Hallazgos adicionales incluyen la presencia de anemia normocrómica y normocítica; reticulocitosis; células en forma de hoz (incluyendo policromasia y glóbulos rojos nucleados visibles en frotis de sangre periférica); hiperbilirrubinemia no conjugada, lactato deshidrogenasa (LDH) elevada y haptoglobina baja (Hyacinth et al., 2010).

### Tratamiento farmacológico

La enfermedad de la anemia de células falciformes no tiene cura hasta el momento; sin embargo, los tratamientos pueden ayudar a aliviar los síntomas y tratar las complicaciones. Los objetivos principales son: aliviar el dolor, prevenir infecciones, daño a órganos y derrames cerebrales. Algunos medicamentos que se han empleado para aliviar los síntomas y tratar las complicaciones de la enfermedad son: hidroxurea, ribavirina, peginterferón alfa-2, peginterferón alfa-2b, atorvastatina y fentanilo (MalaCards, s.f.).

Los investigadores continúan buscando nuevos tratamientos para la enfermedad. Los recién nacidos que han sido diagnosticados con drepanocitosis a través de pruebas de cribado neonatal (realizadas a partir de las 48 horas de vida) son tratados con antibióticos para prevenir infecciones y reciben las vacunas necesarias, las cuales mejoran su calidad de vida (OMIM, s.f.).

### Tratamiento nutricional

Este tipo de pacientes poseen requerimientos mayores de energía que el promedio, con una alta tendencia a sufrir desnutrición. Durante las crisis de la enfermedad, la ingesta calórica/nutricional suele ser deficiente. Según estudios realizados en población africana, los niños afectados presentan una alta prevalencia en el retraso del crecimiento y bajo peso, así como una masa corporal magra y masa libre de grasa reducida (Botelho et al., 2019; Islam et al., 2021).

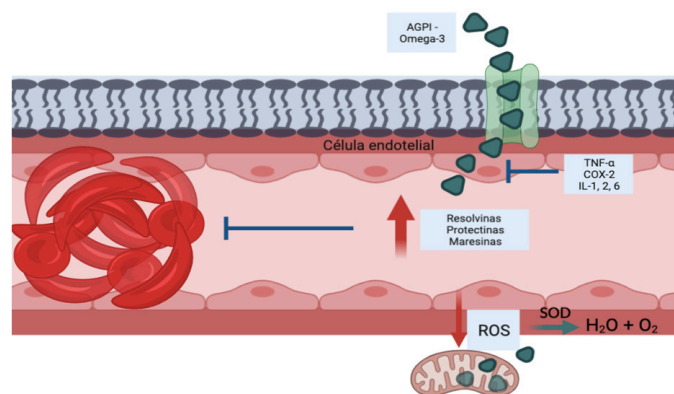
La falta de una intervención nutricional favorece las complicaciones en los pacientes afectados; lo que sugiere que, mediante un adecuado soporte nutricional (alimentación y/o suplementación dietética) simultáneo a la práctica estándar, se contribuye a disminuir las complicaciones de la enfermedad y, por tanto, mejorar la calidad de vida de estos pacientes (Umeakunne y Hibbert, 2019).

### Suplementación con ácidos grasos Omega-3

Los fosfolípidos séricos de los pacientes con ACF contienen proporciones reducidas de ácido alfa-linolénico y de ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 de cadena larga (ácido eicosapentaenoico [EPA] y ácido docosahexaenoico [DHA]), en comparación con los individuos sanos; por lo que se ha demostrado que estos ácidos grasos aumentan la fluidez de las membranas del

endotelio previniendo las crisis vasooclusivas (Figura 1), disminuyendo episodios de anemia grave, transfusiones de sangre y crisis dolorosas (Daak et al., 2013; Moerdler y Manwani, 2018; VanderJagt et al., 2002.).

En un estudio doble ciego controlado con placebo realizado en el año 2001, la suplementación con EPA y DHA (0.25 g/kg/día) durante un año redujo casi en un 50% la frecuencia de episodios de dolor en atención hospitalaria (Tomer et al., 2001), y mejoraron los parámetros hemolíticos como hemoglobina, hematocrito y volumen corpuscular medio (Delesderrier et al., 2020).



**Figura 1.** Efectos de los ácidos grasos Omega-3 sobre las células endoteliales.

Nota: Los ácidos grasos poliinsaturados Omega-3 (EPA y DHA), al unirse al receptor de las células del endotelio, sirven como sustratos necesarios para la producción de mediadores antiinflamatorios (resolvinas, protectinas y maresinas) y la inhibición de la síntesis de mediadores inflamatorios (TNF- $\alpha$ , COX-2, IL-1, 2, 6), promoviendo el aumento en la fluidez de las membranas del endotelio y previniendo la vasooclusión, crisis dolorosas y estrés oxidativo mitocondrial.

### Arginina

La arginina juega un papel preponderante en la síntesis de óxido nítrico en el endotelio, permitiendo así la regulación del flujo y la presión sanguínea a través de la dilatación. Los pacientes con ACF manifiestan alteraciones en el metabolismo de este aminoácido, lo que contribuye a la disfunción endotelial, a la incidencia de crisis vasooclusivas e hipertensión pulmonar. Su deficiencia se ve reflejada con el tiempo, de modo que en la edad adulta (en la mayoría de los casos) existe un decremento de su biodisponibilidad (Morris, 2014).

Kehinde et al. (2015) llevaron a cabo un estudio con 20 sujetos con ACF (controles) y 20 sujetos con ACF que recibieron suplementos con L-arginina vía oral (1 g/día durante seis semanas) para determinar su efecto sobre las enzimas hepáticas, la peroxidación lipídica y metabolitos de óxido nítrico. El estudio proporciona evidencia de que los individuos suplementados con este aminoácido mejoran su función hepática y aumentan su concentración plasmática; reduciendo el estrés oxidativo, mejorando la resistencia, fuerza muscular e integridad de los eritrocitos. En otro estudio publicado en el año 2018, doble ciego aleatorizado, realizado con niños de Tanzania entre 8 y 12 años, sin haber recibido tratamiento con hidroxurea y un fenotipo de HbSS documentado, se demostró que a través del consumo de alimentos fortificados con arginina y citrulina se

incrementó la biodisponibilidad del primero, mejorando la función endotelial (Cox et al., 2018).

### Glutamina

La glutamina es condicionalmente esencial en esta enfermedad por lo que el decremento de su biodisponibilidad puede provocar mayor estrés metabólico, aumento del gasto energético en reposo (GER), desgaste muscular y disminución de la respuesta inmunológica (Umeakunne y Hibbert, 2019). En un estudio realizado en el año 2004, en una población de 27 niños y adolescentes con ACF, suplementados con 600 mg/kg/día de L-glutamina oral, se reportó una disminución del GER en un 6%, indicativo de una disminución en el catabolismo muscular (Williams et al., 2004). En el 2017, fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) el uso de la L-glutamina de grado farmacéutico para niños (mayores de cinco años) y adultos con drepanocitosis para la prevención de episodios de dolor vasooclusivo agudo (Minniti, 2018); para personas mayores de cinco años, se recomienda su uso y prescripción a una dosis de 0.3 g/kg dos veces al día, con una dosis diaria máxima de 30 g (Quinn, 2018).

### Vitamina D3

La deficiencia de vitamina D es muy prevalente en la enfermedad de células falciformes, debido a la exposición limitada al sol, el aumento del catabolismo y la disminución de la ingesta de nutrientes y energía; cerca del 96% de la población afectada por esta enfermedad la padecen, siendo más común en los grupos de edad más jóvenes, por lo que la realización del cribado de vitamina D es fundamental para que los pacientes afectados puedan ser tratados (AlJama et al., 2018; Grégoire-Pelchat et al., 2018).

En aquellos individuos con ACF y niveles bajos de vitamina D en suero ( $< 14.1$  ng/ml) se ha demostrado que tienen más visitas al hospital relacionadas con las crisis vasooclusivas por año que aquellos con niveles séricos de  $25(\text{OH}) \text{D}_3 > 34$  ng/ml (McCaskill et al., 2018; Soe et al., 2017).

La vitamina D3 también funciona para regular la respuesta inmune y la inflamación al disminuir la aparición de infecciones a través de su metabolito 1,25 dihidroxivitamina D, que se une al receptor de vitamina D para servir como factor de transcripción induciendo genes sensibles a la vitamina D presentes en las células del sistema inmunológico (Wei y Christakos, 2015). En la drepanocitosis, las infecciones respiratorias y el asma pueden provocar complicaciones respiratorias que pueden ser causas de morbilidad y mortalidad. La vitamina D3 por sus efectos antiinfecciosos e inmunomoduladores puede disminuir su riesgo y del síndrome torácico agudo (Bikle, 2016).

Lee et al. (2018) realizaron un estudio clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, durante dos años en 62 sujetos de tres a 20 años afectados con ACF, en los que se evaluó el efecto de una dosis alta de 100,000 UI (a 3,333 UI/día) versus el tratamiento estándar 12,000 UI (a 400 UI/día) de suplementos orales de vitamina D3 para reducir el riesgo de infecciones respiratorias. Los resultados mostraron una reducción significativa en

los eventos respiratorios para ambos grupos durante los dos años; el 98% de los pacientes que recibieron la dosis alta (100,000 UI) estabilizaron sus concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D a 37.0 ng/ml, por lo que estos hallazgos demostraron un efecto protector contra las infecciones respiratorias, comunes en este tipo de pacientes (Lee et al., 2018; Umeakunne y Hibbert, 2019).

### Zinc

En el contexto de esta enfermedad hay consecuencias severas para la salud debido a la deficiencia de zinc, incluida la disfunción inmunitaria, la maduración sexual anormal, el retraso en el crecimiento, la cicatrización deficiente de las heridas y la disminución del nivel y actividad de las metaloproteínas de zinc (Kehinde et al., 2015).

En un ensayo que incluyó a siete hombres y dos mujeres con HbS, se les suplementó 10 mg de zinc con jarabe de cereza durante 49 semanas. Los resultados obtenidos mostraron que ocho de los participantes aumentaron de peso, dos adolescentes (varones) de 17 años ganaron 5 y 7 cm de altura y cinco hombres mostraron una mayor maduración sexual en genitales externos y crecimiento del vello púbico. Hallazgos posteriores también informaron un aumento de la testosterona sérica y una reducción de infecciones e ingresos hospitalarios (Hyacinth et al., 2010).

Bao et al. (2008) demostraron que pacientes con ACF (HbSS), después de recibir suplementos orales de zinc (25 mg tres veces al día) durante tres meses, tuvieron una mejora en el crecimiento, una disminución en el estrés oxidativo y un aumento de citocinas antiinflamatorias.

### Magnesio

Actualmente existe una controversia sobre los niveles de magnesio, ya que se han reportado niveles circulantes normales, mientras que otros reportan que son bajos ( $0.52 \pm 0.05$  mmol/L), lo que se asocia a la propensión de la deshidratación de los glóbulos rojos y, por lo tanto, al aumento de la polimerización de HbS (Zehtabchi et al., 2004). Estas inferencias se derivaron de un estudio realizado por De Franceschi et al. (1997) en el que se observó que los suplementos de magnesio pidolato (540 mg/día) durante seis meses por vía oral mejoraron algunos índices hematológicos en pacientes adultos con HbSS (reducción en el número de eritrocitos anormales, recuento absoluto de reticulocitos inmaduros) y a su vez, el contenido de magnesio y potasio en los hematíes aumentó significativamente (De Franceschi et al., 1997).

### Vitamina C, E y A

Recientemente se ha demostrado que la capacidad antioxidante de la vitamina E se ve disminuida en algunos pacientes con HbSS como consecuencia de las transfusiones crónicas y posiblemente relacionada con la sobrecarga de hierro; por lo que se ha establecido que la vitamina E juega un papel crucial en la ACF al inhibir la hemólisis mediada por hemina (Hyacinth et al., 2010; Marwah et al., 2002).

Ohnishi et al. (2000) informaron que la administración de vitamina C en los glóbulos rojos falciformes



humanos *in vitro* inhibe la formación de células densas y previene la formación *in vitro* del cuerpo de Heinz (Hb desnaturalizada) en hematíes en forma de hoz (Hyacinth et al., 2010; Ohnishi et al., 2000). Al contrario, una suplementación con vitamina A (3000 – 6000 UI/d) durante ocho semanas no tuvo efecto sobre el estatus de esta vitamina en niños con ACF (Brownell et al., 2020).

### Hierro y selenio

La deficiencia de selenio es común en pacientes afectados por ACF, mientras que la deficiencia de hierro se presenta con menos frecuencia en esta enfermedad. El exceso de hierro se observa en pacientes que reciben transfusiones de sangre ordinariamente debido a los episodios de vasooclusión. Aunque el hierro es un componente importante de los glóbulos rojos, se ha demostrado que su exceso contribuye a la generación de radicales libres, a la peroxidación lipídica y a un incremento de crisis hemolíticas en pacientes con esta enfermedad, lo cual se agrava dada la deficiencia de selenio (Delesderrier et al., 2019; King et al., 2008).

### Nutrientes derivados de plantas medicinales emergentes para la enfermedad

Los productos naturales están siendo de interés como un enfoque integrador para el manejo de la ACF, ya que muchas de las plantas tropicales son nativas de los países donde existen altas tasas de drepanocitosis. Recientemente, Wright et al. (2017) examinaron el uso de extractos de *Moringa oleifera* (Moringaceae) para determinar su capacidad antioxidante en el tratamiento del estrés oxidativo para esta enfermedad; de acuerdo con los resultados obtenidos, los extractos etanólicos de esta planta mostraron valores antioxidantes totales entre 77 y 4,458 µg/ml.

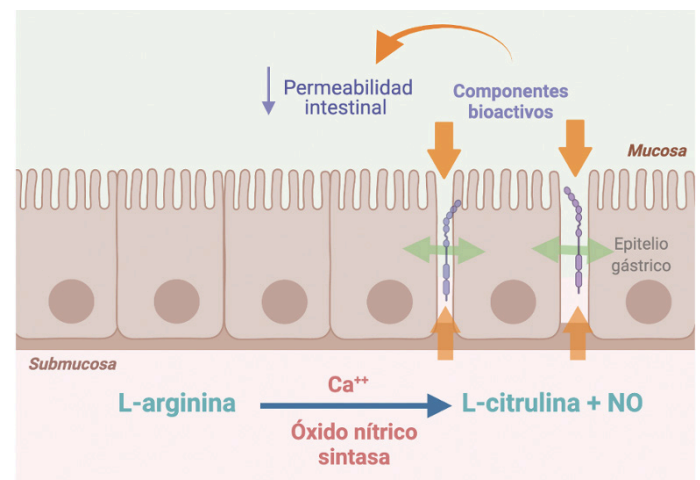
Entre otras hojas de plantas estudiadas conocidas por su alto contenido en fitoquímicos se incluyen *Cajanus cajan* (Fabaceae), *Zanthoxylum zanthoxyloides* (Rutaceae) y *Carica papaya* (Caricaceae). Los experimentos con metabisulfito de sodio al 2% para inducir la anemia falciforme en un modelo *in vitro* demostraron que los extractos de estas plantas podrían ayudar a reducir el número de glóbulos rojos en forma de hoz y generar resistencia a la hemólisis. Los resultados en modelos animales no mostraron toxicidad aguda de la hoja *Cajanus cajan*; sin embargo, hasta el momento no se han realizado estudios en humanos (Nurain et al., 2017).

### Microbiota intestinal

Pocos estudios han determinado si la microbiota intestinal de pacientes con ACF difiere de sujetos sanos. En modelos murinos se ha demostrado que la microbiota intestinal regula el envejecimiento de los neutrófilos a través de receptores Toll-like (TLR) y vías de señalización mediadas por el factor de diferenciación mieloide 88 (Myd88), lo que conduce a vasooclusión inducido por TNF-α (Zhang et al., 2015). Existe la noción de que las crisis vasooclusivas contribuyen a la disbiosis, exacerbadas por factores dietéticos o debido a fármacos (Umeakunne y Hibbert, 2019).

La microbiota intestinal facilita la síntesis de óxido nítrico en el intestino a través de la vía arginina-

citulina (Figura 2) y en las células endoteliales humanas a partir de metabolitos intestinales derivados de los flavonoides provenientes de la dieta (Tiso y Schechter, 2015). Según Nurain et al. (2017), el impacto de la deficiencia nutricional de arginina, su interrelación con la producción inadecuada de óxido nítrico, el estrés oxidativo resultante y la inflamación pueden deberse a alteraciones de las bacterias intestinales. No obstante, se ha determinado que la modulación intestinal principalmente a partir de componentes bioactivos (fitoquímicos y flavonoides), alimentos fermentados (yogurt, chucrut, kéfir), prebióticos (inulina y otros fructooligosacáridos) y aminoácidos (arginina y glutamina) provenientes de la dieta, pueden contribuir a disminuir el estrés oxidativo, la permeabilidad intestinal, mejorar la función endotelial y la presión arterial en la ACF (Lim et al., 2018; Nurain et al., 2017).



**Figura 2.** Efectos de la L-arginina y componentes bioactivos sobre las células del intestino.

Nota. Una gran parte de la arginina obtenida a través de la alimentación y/o suplementación es metabolizada en el intestino delgado; a partir de la óxido nítrico sintasa es catalizada para la producción de óxido nítrico (NO) y L-citulina. La deficiencia nutricional de arginina, y en consecuencia una producción inadecuada de óxido nítrico, puede deberse a alteraciones de las bacterias intestinales, por lo que a través de componentes bioactivos provenientes de la dieta se puede contribuir a disminuir el estrés oxidativo resultante, la permeabilidad intestinal y la inflamación en pacientes con ACF.

### Conclusión

El interés en la investigación de la anemia de células falciformes se enfoca en ofrecer mejores estrategias terapéuticas para una mayor esperanza y calidad de vida a las personas afectadas; de aquí se desprende la necesidad de incrementar los programas de tamizaje neonatal, así como la educación en salud pública para brindar un tratamiento oportuno y eficaz.

Después de casi 100 años del descubrimiento de la ACF, encontrar una cura sigue siendo un desafío; es necesario realizar más estudios sobre los efectos de macro y micronutrientes, plantear estrategias experimentales rigurosas para evitar resultados ambiguos, con la finalidad de descubrir directrices multidisciplinarias y/o consolidar información con sustento científico para llevar a cabo un eficiente manejo nutricional.

La alimentación es parte esencial en el abordaje

de esta patología y como se mencionó, hace falta mayor investigación para poder ofrecer una estrategia nutricional que mejore la calidad de vida de los pacientes afectados con ACF, así como entender la importancia de formar un equipo multidisciplinario en la atención de estas personas para que estas estrategias puedan aplicarse como parte de su estilo de vida.

## Referencias

- AlJama, A., AlKhalifah, M., Al-Dabbous, I. A., y Alqudaihi, G. (2018). Vitamin D deficiency in sickle cell disease patients in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Annals of Saudi Medicine*, 38(2), 130–136. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2018.130>
- Alzahrani, M., Felimban, R., Alzahrani, F., y Qadah, T. (2020). Hemoglobin disorders among anemic patients: A cross-sectional study from Jeddah city, western Saudi Arabia. *Clinical Laboratory*, 66(12). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2020.200334>
- Ayala Vioria, A. J., González Torres, H. J., y David Tarud, G. J. (2016). Anemia de células falciformes: una revisión. *Salud Uninorte*, 32(3), 513–527. <http://www.scielo.org.co/pdf/sun/v32n3/v32n3a14.pdf>
- Bao, B., Prasad, A. S., Beck, F. W. J., Snell, D., Suneja, A., Sarkar, F. H., Doshi, N., Fitzgerald, J. T., y Swerdlow, P. (2008). Zinc supplementation decreases oxidative stress, incidence of infection, and generation of inflammatory cytokines in sickle cell disease patients. *Translational Research: The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 152(2), 67–80. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2008.06.001>
- Bikle, D. D. (2016). Extraskeletal actions of vitamin D. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1376(1), 29–52. <https://doi.org/10.1111/nyas.13219>
- Botelho, E. C., Mataratzis, P. S. R., Lino, D. L., de Oliveira, A. N., Bezerra, F. F., dos Santos Barbosa Brito, F., Citelli, M., y Cople-Rodrigues, C. dos S. (2019). Nutritional status, nutrient intake, and food diversity among children with sickle cell anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 41(3), e141–e145. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001377>
- Brownell, J. N., Schall, J. I., Mcanlis, C. R., Smith-Whitley, K., Norris, C. F., y Stallings, V. A. (2020). Effect of high-dose vitamin A supplementation in children with sickle cell disease: A randomized, double-blind, dose-finding pilot study: A randomized, double-blind, dose-finding pilot study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 42(2), 83–91. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001673>
- CDC. (2020, diciembre 16). Data & statistics on sickle cell disease. Cdc.gov. <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html>
- CDC. (2021, mayo 24). Complications and treatments of sickle cell disease. Cdc.gov. <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/treatments.html>
- Cox, S. E., Ellins, E. A., Marealle, A. I., Newton, C. R., Soka, D., Sasi, P., Luca Di Tanna, G., Johnson, W., Makani, J., Prentice, A. M., Halcox, J. P., y Kirkham, F. J. (2018). Ready-to-use food supplement, with or without arginine and citrulline, with daily chloroquine in Tanzanian children with sickle-cell disease: a double-blind, random order crossover trial. *The Lancet. Haematology*, 5(4), e147–e160. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(18\)30020-6](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(18)30020-6)
- Daak, A. A., Ghebremeskel, K., Hassan, Z., Attallah, B., Azan, H. H., Elbashir, M. I., y Crawford, M. (2013). Effect of omega-3 (n-3) fatty acid supplementation in patients with sickle cell anemia: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(1), 37–44. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.036319>
- De Franceschi, L., Bachir, D., Galacteros, F., Tchernia, G., Cynober, T., Alper, S., Platt, O., Beuzard, Y., y Brugnara, C. (1997). Oral magnesium supplements reduce erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 100(7), 1847–1852. <https://doi.org/10.1172/JCI119713>
- Delesderrier, E., Cople-Rodrigues, C. S., Omena, J., Kneip Fleury, M., Barbosa Brito, F., Costa Bachelo, A., Correa Koury, J., y Citelli, M. (2019). Selenium status and hemolysis in sickle cell disease patients. *Nutrients*, 11(9), 2211. <https://doi.org/10.3390/nu11092211>
- Delesderrier, E., Curioni, C., Omena, J., Macedo, C. R., Cople-Rodrigues, C., y Citelli, M. (2020). Antioxidant nutrients and hemolysis in sickle cell disease. *Clinica Chimica Acta*, 510, 381–390. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.07.020>
- Dixit, R., Nettem, S., Madan, S. S., Soe, H. H. K., Abas, A. B. L., Vance, L. D., y Stover, P. J. (2016). Folate supplementation in people with sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD011130. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011130.pub2>
- GeneCards - The human gene database. (s.f). Hemoglobin Subunit Beta (HBB Gene). <https://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=HBB&keywords=Sickle,cell,anemia>
- Grégoire-Pelchat, P., Alos, N., Ribault, V., Pastore, Y., Robitaille, N., y Mailhot, G. (2018). Vitamin D intake and status of children with sickle cell disease in Montreal, Canada. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 40(8), e531–e536. <https://doi.org/10.1097/MPH.0000000000001306>
- Hyacinth, H. I., Gee, B. E., y Hibbert, J. M. (2010). The role of nutrition in sickle cell disease. *Nutrition and Metabolic Insights*, 3, 57–67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21537370/>
- Inusa, B., Hsu, L., Kohli, N., Patel, A., Ominu-Evbot, K., Anie, K., y Atoyebi, W. (2019). Sickle cell disease—genetics, pathophysiology, clinical presentation and treatment. *International Journal of Neonatal Screening*, 5(2), 20. <https://doi.org/10.3390/ijns5020020>
- Islam, M. R., Moinuddin, M., Ahmed, A., y Rahman, S. M. (2021). Association of sickle cell disease with anthropometric indices among under-five children: evidence from 2018 Nigeria Demographic and Health Survey. *BMC Medicine*, 19(1), 5. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01879-1>
- Kehinde, M. O., Ogungbemi, S. I., Anigbogu, C. N., y Jaja, S. I. (2015). L-Arginine supplementation enhances antioxidant activity and erythrocyte integrity in sickle cell anaemia subjects. *Pathophysiology*, 22(3), 137–142. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2015.05.001>
- King, S. M., Donangelo, C. M., Knutson, M. D., Walter, P. B., Ames, B. N., Viteri, F. E., y King, J. C. (2008). Daily supplementation with iron increases lipid peroxidation in young women with low iron stores. *Experimental Biology and Medicine*, 233(6), 701–707. <https://doi.org/10.3181/0708-RM-233>
- Kuznik, A., Habib, A. G., Munube, D., y Lamorde, M. (2016). Newborn screening and prophylactic interventions for sickle cell disease in 47 countries in sub-Saharan Africa: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Services Research*, 16(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-016-1572-6>
- Lee, M. T., Kattan, M., Fennoy, I., Arpadi, S. M., Miller, R. L.,

- Cremers, S., McMahon, D. J., Nieves, J. W., y Brittenham, G. M. (2018). Randomized phase 2 trial of monthly vitamin D to prevent respiratory complications in children with sickle cell disease. *Blood Advances*, 2(9), 969–978. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2017013979>
- Lim, S. H., Morris, A., Li, K., Fitch, A. C., Fast, L., Goldberg, L., Quesenberry, M., Sprinz, P., y Methé, B. (2018). Intestinal microbiome analysis revealed dysbiosis in sickle cell disease. *American Journal of Hematology*, 93(4), E91–E93. <https://doi.org/10.1002/ajh.25019>
- Maitland-Rouse, R., y Valverde-Muñoz, K. (2014). Análisis de pacientes drepanocíticos tratados con hidroxiurea en el Hospital Nacional de Niños. *Acta Médica Costarricense*, 56(2), 49–53. [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022014000200003&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022014000200003&lng=en&tlng=es).
- MalaCards - Human disease database. (s.f.). Sickle Cell Anemia (SKCA). [https://www.malacards.org/card/sickle\\_cell\\_anemia?search=HBB](https://www.malacards.org/card/sickle_cell_anemia?search=HBB)
- Marwah, S. S., Blann, A. D., Rea, C., Phillips, J. D., Wright, J., y Bareford, D. (2002). Reduced vitamin E antioxidant capacity in sickle cell disease is related to transfusion status but not to sickle crisis. *American Journal of Hematology*, 69(2), 144–146. <https://doi.org/10.1002/ajh.10033>
- McCaskill, M. L., Ogunskin, O., Hottor, T., Harville, E. W., y Kruse-Jarres, R. (2018). Serum 25-hydroxyvitamin D and diet mediates Vaso-occlusive related hospitalizations in sickle-cell disease patients. *Nutrients*, 10(10), 1384. <https://doi.org/10.3390/nu10101384>
- Minniti, C. P. (2018). L-glutamine and the dawn of combination therapy for sickle cell disease. *The New England Journal of Medicine*, 379(3), 292–294. <https://doi.org/10.1056/NEJMe1800976>
- Moerdler, S., y Manwani, D. (2018). New insights into the pathophysiology and development of novel therapies for sickle cell disease. *Hematology*, 2018(1), 493–506. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.493>
- Morris, C. R. (2014). Alterations of the arginine metabolome in sickle cell disease: a growing rationale for arginine therapy. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 28(2), 301–321. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2013.11.008>
- Nartey, E. B., Spector, J., Adu-Afarwuah, S., Jones, C. L., Jackson, A., Ohemeng, A., Shah, R., Koryo-Dabrah, A., Kuma, A. B.-A., Hyacinth, H. I., y Steiner-Asiedu, M. (2021). Nutritional perspectives on sickle cell disease in Africa: a systematic review. *BMC Nutrition*, 7(1), 9. <https://bmcnutr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40795-021-00410-w>
- Nurain, I. O., Bewaji, C. O., Johnson, J. S., Davenport, R. D., y Zhang, Y. (2017). Potential of three ethnomedicinal plants as antisickling agents. *Molecular Pharmaceutics*, 14(1), 172–182. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.6b00767>
- Ohnishi, S. T., Ohnishi, T., y Ogunmola, G. B. (2000). Sickle cell anemia: a potential nutritional approach for a molecular disease. *Nutrition*, 16(5), 330–338. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(00\)00257-4](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(00)00257-4)
- OMIM - Online Mendelian Inheritance in Man. (s.f.). # 603903 - SICKLE CELL ANEMIA. Johns Hopkins University. <https://www.omim.org/entry/603903>
- Quinn, C. T. (2018). l-Glutamine for sickle cell anemia: more questions than answers. *Blood*, 132(7), 689–693. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-03-834440>
- Sedrak, A., y Kondamudi, N. P. (2021). Sickle cell disease. En StatPearls. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482384/>
- Sickle cell anemia. (s.f.). Mayoclinic.org. <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/sickle-cell-anemia/symptoms-causes/syc-20355876>
- Soe, H. H. K., Abas, A. B., Than, N. N., Ni, H., Singh, J., Said, A. R. B. M., y Osunkwo, I. (2017). Vitamin D supplementation for sickle cell disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, CD010858. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010858.pub2>
- The Human Protein Atlas. (s.f.). Tissue expression of HBB - Summary. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000244734-HBB/tissue>
- Tiso, M., y Schechter, A. N. (2015). Correction: Nitrate reduction to nitrite, nitric oxide and ammonia by gut bacteria under physiological conditions. *PLOS ONE*, 10(5), e0127490. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0119712>
- Tomer, A., Kasey, S., Connor, W. E., Clark, S., Harker, L. A., y Eckman, J. R. (2001). Reduction of pain episodes and prothrombotic activity in sickle cell disease by dietary n-3 fatty acids. *Thrombosis and Haemostasis*, 85(6), 966–974. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11434703/>
- Umeakunne, K., y Hibbert, J. M. (2019). Nutrition in sickle cell disease: recent insights. *Nutrition and Dietary Supplements*, 11, 9–17. <https://doi.org/10.2147/NDS.S168257>
- VanderJagt, D. J., Huang, Y.-S., Chuang, L.-T., Bonnett, C., y Glew, R. H. (2002). Phase angle and n-3 polyunsaturated fatty acids in sickle cell disease. *Archives of Disease in Childhood*, 87(3), 252–254. <https://doi.org/10.1136/ad.87.3.252>
- Wei, R., y Christakos, S. (2015). Mechanisms underlying the regulation of innate and adaptive immunity by vitamin D. *Nutrients*, 7(10), 8251–8260. <https://doi.org/10.3390/nu7105392>
- Williams, R., Olivi, S., Li, C.-S., Storm, M., Cremer, L., Mackert, P., y Wang, W. (2004). Oral glutamine supplementation decreases resting energy expenditure in children and adolescents with sickle cell anemia. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 26(10), 619–625. <https://doi.org/10.1097/01.mph.0000140651.65591.b8>
- Wright, R., Lee, K., Hyacinth, H., Hibbert, J., Reid, M., Wheatley, A., y Asemota, H. (2017). An investigation of the antioxidant capacity in extracts from *Moringa oleifera* plants grown in Jamaica. *Plants*, 6(4), 48. <https://doi.org/10.3390/plants6040048>
- Zehtabchi, S., Sinert, R., Rinnert, S., Chang, B., Heinis, C., Altura, R. A., Altura, B. T., y Altura, B. M. (2004). Serum ionized magnesium levels and ionized calcium-to-magnesium ratios in adult patients with sickle cell anemia. *American Journal of Hematology*, 77(3), 215–222. <https://doi.org/10.1002/ajh.20187>
- Zhang, D., Chen, G., Manwani, D., Mortha, A., Xu, C., Faith, J. J., Burk, R. D., Kunisaki, Y., Jang, J.-E., Scheiermann, C., Merad, M., y Frenette, P. S. (2015). Neutrophil ageing is regulated by the microbiome. *Nature*, 525(7570), 528–532. <https://doi.org/10.1038/nature15367>