

Importancia del selenio en la práctica clínica

G. Casals Mercadal¹, M. Torra Santamaria², R. Deulofeu Piquet¹, A. M. Ballesta Gimeno¹.

Resumen

El selenio es un elemento traza esencial que realiza sus acciones como constituyente de las selenoproteínas. Su acción como elemento antioxidante es un aspecto de gran actualidad. Se ha relacionado el selenio con procesos patológicos tan destacados como el cáncer y la enfermedad cardiovascular. Es relevante indicar que el contenido de selenio presente en los alimentos depende principalmente de la concentración en el suelo de este elemento. Los territorios de suelo volcánico, así como los regadíos intensivos, y en general los suelos ácidos, son deficientes en selenio. En esta revisión se consideran también aspectos analíticos para la evaluación del contenido corporal de selenio. Se considera como método de referencia para su determinación la espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica y corrección de fondo por efecto Zeeman. La concentración de selenio en plasma o suero es la magnitud más adecuada para la valoración del contenido corporal de selenio.

Palabras clave: Selenio. Antioxidantes. Elementos traza. Metabolismo

Summary. Selenium's in clinical practice

Selenium is an essential trace element which operates as a constituent of selenoproteins. Its action as an anti-oxidant element is nowadays of paramount actuality. Moreover, selenium has been related with such outstanding processes as cancer and heart diseases. It is worth to point out that the amount of selenium in food depends mainly on the element's contents of soil. Volcanic earths, intensively irrigated lands and acid soils in general are deficient in selenium. This review also focuses on analytical aspects about the assessment of selenium status. Reference determination method is atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization and Zeeman-effect background correction. Serum or plasma selenium concentration is the most suitable quantity for assessing selenium status.

Key words: Selenium. Antioxidants. Trace elements. Metabolism.

INTRODUCCIÓN

La creciente importancia del selenio en la fisiopatología humana radica no sólo en la mayor consideración clínica que cada día tienen los elementos traza sino en su papel en la protección de la célula contra el estrés oxidativo.

El papel clave del selenio en las importantes funciones de las selenoproteínas determina que sea un elemento esencial en humanos (1). Como constituyente de las selenoproteínas, el selenio juega un papel estructural y enzimático. Además de su esencial papel como antioxidante, con sus trascendentes implicaciones protectoras contra los radicales libres, el selenio también actúa como catalizador para la producción de hormona activa tiroidea y es necesario para el funcionamiento del sistema inmune. El déficit de este elemento se asocia a la aparición de trastornos del ánimo y una ingesta elevada parece asociarse con una reducción del riesgo de cáncer. (8)

En la naturaleza el selenio puede encontrarse como selenato (Se^{+6}), selenito (Se^{+4}), selenio elemental (Se^0) y selenuro (Se^{-2}). El hombre ingiere el selenio en forma de selenometionina y selenocisteína, siendo ésta última la forma en que el selenio se encuentra en las selenoproteínas y la de mayor biodisponibilidad. (25)

Como otros micronutrientes, el selenio debe obtenerse de la dieta. Sin embargo, la concentración de selenio en los alimentos es muy variable pues está directamente relacionada con la concentración de selenio en el suelo de las áreas donde se producen estos alimentos. Así, el déficit de selenio es el principal factor etiológico en la enfermedad de Keshan y de

Kashin-Beck observados en esta región de la China que se caracteriza por una edafología deficitaria en selenio.

Se ha relacionado el selenio con muchos otros procesos patológicos, destacando su relación con el cáncer, la infección por VIH y la enfermedad cardiovascular, aunque son necesarios más estudios para determinar su papel exacto en estos procesos de fisiopatología multifactorial. (8)

La concentración de selenio en el plasma valora de una forma adecuada el contenido corporal de selenio en el organismo. Actualmente, la técnica de elección para su determinación es la espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica y corrección de fondo por efecto Zeeman, aunque también es muy utilizada la espectrometría de absorción atómica con generación de hidruros. En esta revisión se consideran también otros marcadores biológicos del contenido corporal de selenio y otras técnicas analíticas utilizadas.

METABOLISMO

Como se ha dicho, las formas de selenio más biodisponibles en la dieta son los selenoaminoácidos: la selenometionina y la selenocisteína (3). La selenometionina procede de fuentes vegetales y animales, mientras que la selenocisteína proviene principalmente de fuentes animales. Las formas inorgánicas (selenatos y selenitos) contribuyen poco al aporte diario de este elemento en condiciones normales y sólo adquieren importancia cuando son utilizadas como suplementos en dietas experimentales o en determinadas situaciones (1) como en los pacientes sometidos a nutrición parenteral durante un periodo largo de tiempo.

Aunque la selenometionina no puede ser sintetizada en el organismo, es posible obtenerla de la dieta. Sin embargo, es considerada como un reservorio poco regulado de selenio. El

¹Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Servicio de Bioquímica Clínica. Centro de Diagnóstico Biomédico.

²Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Servicio de Toxicología Clínica. Centro de Diagnóstico Biomédico.

organismo hace uso de este almacén cuando se interrumpe la ingesta de selenio (1). Aunque se han sugerido otras funciones de este complejo, actualmente no se conoce que la selenometionina tenga una función fisiológica separada de la metionina.(2)

En contraste, la selenocisteína constituye la forma biológicamente más activa y está estrechamente regulada. Es la forma en la que se encuentra el selenio formando parte de las selenoproteínas y, al contrario que la selenometionina, no hay evidencia que la selenocisteína substituya a la cisteína (3). De hecho, el 80% del selenio se incorpora a las selenoproteínas en forma de selenocisteína (4). Por otro lado, la selenocisteína es codificada por el codón UGA del ARN mensajero, por lo que se considera el 21 aminoácido. Este codón normalmente es leído como un codón de finalización, por lo que la descodificación de la selenocisteína requiere una reprogramación de la transcripción. (5)

El selenio se absorbe bien por el tracto gastrointestinal. Se sabe que más del 90% de la selenometionina, forma principal de la dieta, se absorbe por el mismo mecanismo que la metionina (3). Sin embargo, se conoce poco sobre el mecanismo de absorción de la selenocisteína.

Tras la absorción, el selenio circula en el plasma unido principalmente a la selenoproteína P (contiene una tercera parte del selenio plasmático) y la selenoproteína W (contiene una sexta parte del selenio plasmático) (6), hallándose el resto unido principalmente a la albúmina de forma no específica, como otros muchos micronutrientes. (48)

Los tejidos donde el selenio se distribuye principalmente son el hígado, riñones, páncreas y músculos. El selenio se transfiere al feto a través de la placenta y también aparece en la leche materna, en cantidades proporcionales a la ingesta.

La biodisponibilidad de selenio depende de la absorción intestinal y de su conversión en una forma biológicamente activa. Las evaluaciones de la biodisponibilidad de selenio se basan en que, tras la absorción, la conversión a formas biológicamente activas difiere en las distintas formas químicas de selenio. Las diferentes formas de selenio siguen rutas metabólicas distintas (1). La selenometionina puede almacenarse en un almacén proteico (se incorpora en las proteínas aleatoriamente en lugar de metionina) (1, 7). El catabolismo de este almacén liberará selenio en forma de selenuro (3). La selenocisteína no se almacena sino que es catabolizada directamente y el selenio resultante forma otra reserva de selenio. Las formas inorgánicas (selenito y selenato) se almacenan directamente en forma de selenuro, el cual, independientemente de su origen, se utiliza para la formación de selenofosfato, precursor de la selenocisteína, que formará parte de las selenoproteínas (1, 3). El exceso de selenio es excretado. Si las células precisaran de los depósitos de selenometionina, ésta sería liberada por proteólisis, aunque, según algunos autores, la cantidad de selenio disponible en el organismo desde el almacén de selenometionina está en función del metabolismo de la metionina independientemente de la necesidad de selenio del organismo. (3) (figura 1)

La eliminación es principalmente renal y también gastrointestinal, pero la homeostasis del selenio se consigue mediante la regulación de su excreción urinaria (2). En algunos de los casos de intoxicación también puede eliminarse por vía respiratoria.(8)

FUNCIONES BIOLÓGICAS

El selenio es un elemento traza esencial en humanos. Sus funciones biológicas, que se describen a continuación, las realiza

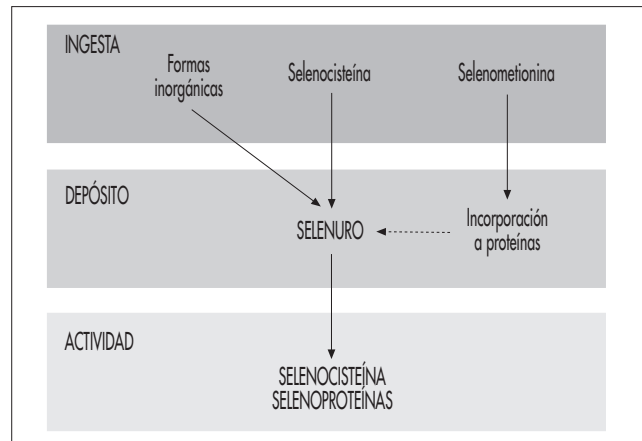


Figura 1 Metabolismo del selenio.

como constituyente de las selenoproteínas en forma de selenocisteína (9). Ésta se integra en la cadena polipeptídica principal como un aminoácido más donde contribuye a su actividad catalítica (10). Estructuralmente, la selenocisteína es idéntica a la cisteína, con la excepción que contiene selenio en el lugar del azufre, lo que confiere ventajas funcionales ya que los grupos selenol se ionizan más que los grupos tiol a pH fisiológico (11). Cuando en lugar de la selenocisteína se sitúa una cisteína, la actividad catalítica se reduce drásticamente. (12).

La función más importante del selenio es como antioxidante ya que se encuentra en cada uno de los cuatro centros catalíticos de la enzima glutatión peroxidasa (2), de la cual se han descrito cuatro isoformas. Esta enzima utiliza el glutatión para reducir los peróxidos, protegiendo así las membranas y otras estructuras celulares de la acción de los peróxidos lipídicos y otros radicales libres (13). Concretamente, la selenocisteína es oxidada rápidamente por los hidroperóxidos en lo que constituye el primer paso catalítico de la reacción peroxidasa (10). El mecanismo catalítico de la glutatión peroxidasa se muestra en la figura 2. El centro catalítico contiene un residuo de selenocisteína en el que el selenio sufre un ciclo de oxidación-reducción, constituyendo el selenol (E-Se-H) la forma activa que reduce los peróxidos de hidrógeno y orgánicos. El selenol es oxidado a ácido selénico (E-Se-OH), el cual reacciona con el glutatión reducido (GSH) formando un compuesto derivado del ácido selénico (E-Se-S-G). Un segundo glutatión regenera la forma activa del enzima reaccionando con E-Se-S-G y formando el glutatión oxidado (GSSG). En conjunto, dos glutationes son oxidados para reducir un hidroperóxido.

Aunque la más importante función conocida es la antioxidante, el selenio tiene también otras funciones (14). En total se han identificado más de treinta selenoproteínas, aunque no en todas está bien establecido el papel del selenio en sus funciones (5). Las selenoproteínas mejor estudiadas son, a parte de la ya comentada glutatión peroxidasa, las siguientes:

-Tioredoxin reductasa: se le atribuye una función principalmente inmunológica. Interviene en varios procesos que van desde la reducción de ribonucleótidos hasta la regulación redox de las señales de citocinas (8, 10). Se conocen tres isoformas.

-Iodotironina desyodasa: se conocen tres isoformas, cataliza la desiodación de la tiroxina (T4) y otras iodotironinas, regulando así la síntesis y degradación de las hormonas tiroideas (figura 3).

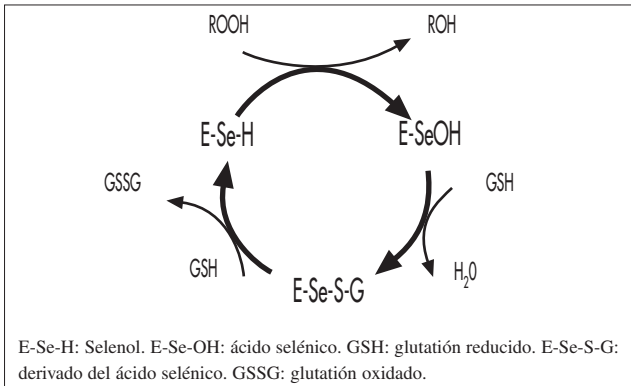


Figura 2 Mecanismo catalítico de la glutatión peroxidasa

–Selenoproteína P: proteína de gran potencia antioxidante que contiene más de doce residuos de selenocisteína. Se sintetiza en el hígado y se libera a la circulación, donde contribuye a proteger al endotelio de oxidantes producidos localmente. Es también una proteína transportadora de selenio.

–Selenoproteína W: se expresa en músculo esquelético y miocardio. Se trata de una proteína muscular de función no conocida. (15)

–Aunque se han descrito otras selenoproteínas, como las selenoproteínas R, T y N, sus funciones no están bien descritas ya que su conocimiento es mucho menor.

NUTRICIÓN

Como ya se ha dicho, el contenido de selenio presente en los alimentos depende principalmente de la concentración en el suelo de este elemento. Este hecho explica las diferencias que se encuentran en humanos en las concentraciones de selenio en la sangre y en los tejidos en diferentes áreas geográficas (tabla I). El contenido de selenio de los alimentos depende, además, del contenido de éstos en proteínas. Así, los productos animales, principalmente el pescado, suelen ser más ricos en selenio que los vegetales. Son alimentos ricos en selenio los mariscos, la leche y derivados, la carne y los cereales (tablas II y III). Estudios realizados en nuestro país muestran que los principales alimentos que contribuyen a la ingesta diaria de selenio son el pan, el pescado, los productos cárnicos y los cereales (16). Los individuos vegetarianos y los lacto-vegetarianos tienen un mayor riesgo de presentar un aporte deficiente de selenio.(17, 18).

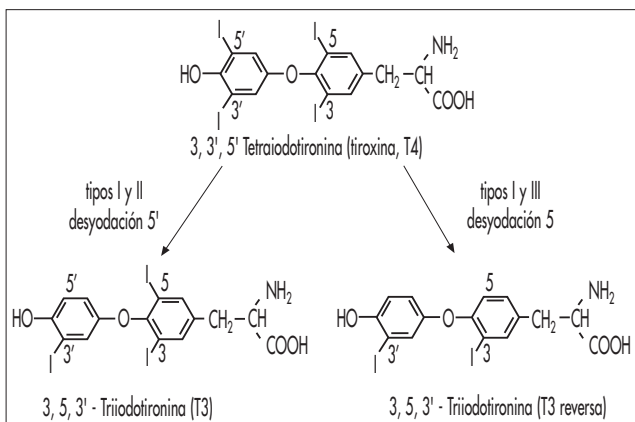


Figura 3 Desyodación de T4 por parte de la iodotironina desyodadora. (10)

El enfoque que hasta hace poco se centraba sobre la toxicidad del selenio experimenta actualmente un cambio, a raíz de recientes descubrimientos, hacia los potenciales beneficios de este elemento. Varios estudios demuestran que un aporte de selenio nutricional adecuado retrasa el inicio del envejecimiento, enfermedades cardiovasculares (19) y cáncer (20, 21). Además, el selenio contribuye a la respuesta inmune (22), garantiza una función correcta del sistema endocrinológico (23) y es necesario para la fertilidad masculina (24).

La ingesta diaria recomendada por el *Food and Nutrition Board* de los Estados Unidos de 2001, en adultos de ambos sexos es de 0,70 µmol/día. Estos valores se basan en la ingesta diaria necesaria para garantizar la actividad máxima de la glutatión peroxidasa. Dosis inferiores a 0,25 µmol/día se observan en la enfermedad de Keshan, mientras que los contenidos de la ingesta más altos tolerables son de 5,06 µmol/día (25). Durante el embarazo y lactancia se considera necesario un suplemento de selenio en la dieta debido a las demandas fetales y la canti-

Tabla I. Concentraciones séricas en individuos sanos en diferentes áreas geográficas españolas.

Región	Concentración (µg/L) Media ± desv estándar	Rango	N	Ref
Oviedo	64,0±8,7	50,6-79,8	22	(51)
Granada	74,9±27,3	30,2-175,0	130	(52)
Barcelona (HCP)	80,7±10,0	60-106	150	(53)
Canarias	74,7±25,2	7,9-182,4	395	(54)
Barcelona	82,2±17,5	49,4-145,4	156	(55)
Valencia	81,0±14,0		287	(56)

Tabla II. Contenido en selenio de diferentes alimentos de consumo habitual en nuestro país.

Alimento	Intervalo (ng/g) España (16)
Maíz	2,1-7,6
Trigo	31,7-39,4
Pan	31,5-77,9
Galletas	8,2-44,9
Espagueti	22,3-26,8
Tallarines	27,0-32,1
Arroz blanco	12,0-24,0
Judías	152,1-268,7
Garbanzos	94,0-110,0
Lentejas	17,9-23,9
Cacahuets	162,0-538,0
Almendras	71,0-112,0
Nueces	406,0

Tabla III. Contribución a la ingesta diaria de selenio. (16), (57), (58).

Alimento	µg/día/persona
Pan	10,0
Galletas	1,0
Arroz	0,3
Legumbres (garbanzos, judías y lentejas)	2,0
Frutos secos	6,3
Pescado	15,3
Frutas y vegetales	1,2

dad que se pierde con la leche. (1) (Tabla IV). Sin embargo, un estudio realizado en nuestro país muestra un aporte de selenio adecuado en este grupo de población. (26)

La suplementación de selenio en la dieta puede ser beneficiosa en las regiones en las que el suelo es pobre en este elemento, como en las áreas de suelo volcánico. En estos casos puede realizarse un enriquecimiento de ciertos alimentos mediante una previa fertilización de la tierra donde se cultiva y en las granjas. El año 1984 en Finlandia, país deficitario en selenio, la utilización de selenato de sodio en las granjas aumentó de manera muy importante el contenido en selenio de la leche, carne y huevos. (27)

Dado su papel antioxidante lógicamente sus necesidades aumentarán en casos de aumento del estrés oxidativo celular, como en la patología vascular, cancerosa o diabetes, y con la ingesta de nutrientes como, cobre, y hierro mientras que disminuirán por aumento de los aportes de zinc y vitamina E. (48)

La suplementación de selenio también puede realizarse mediante la toma directa de suplementos de selenio o de varios micronutrientes que incluyan el selenio, aunque no hay un acuerdo claro en la forma de selenio que debe usarse. Se utilizan tanto las formas inorgánicas (selenito y selenato) como la selenometionina. Se ha observado la presencia de una cardiomiopatía y una debilidad muscular esquelética en algunos pacientes sometidos a alimentación intravenosa no suplementada con selenio, por lo que estos pacientes deben recibir un suplemento de selenio. (28)

VALORACIÓN DEL CONTENIDO CORPORAL EN SELENIO

Los marcadores biológicos de ingesta y contenido corporal de selenio son considerados índices de buena calidad en comparación con el resto de los elementos traza. Además, el selenio es el único elemento traza en el cual las mediciones en plasma o suero son marcadores biológicos de primera elección. (50)

La concentración de selenio en plasma o suero constituye un marcador de corto plazo y también de largo plazo del contenido corporal de selenio, excepto tras alteraciones graves y prolongadas. Concentraciones plasmáticas alrededor de 0,89 $\mu\text{mol/L}$ son adecuadas para los requerimientos fisiológicos de las selenoproteínas. Un mayor aporte de selenio se traduce en un aumento de la concentración plasmática, pero la fuerza de la correlación con la ingesta depende mucho de la forma química del selenio en la dieta. Así la principal forma presente en nuestra dieta suele ser la selenometionina, que es absorbida eficientemente pero no está sujeta a control homeostático, siendo además en un elevado porcentaje incorporada rápidamente al músculo esquelético por lo que se refleja poco en las concentraciones plasmáticas.

Asimismo, la concentración de selenio en sangre es un indicador que aporta información a más largo plazo (3), es decir responde a la ingesta durante un periodo de varios meses, mientras que la medida en suero suele reflejar la ingesta de los últimos 2 a 3 días.

El análisis de la actividad de la enzima glutatión peroxidasa en sangre constituye un índice funcional del contenido corporal pero sólo es útil en situaciones de déficit de este elemento. Cuando se alcanzan concentraciones de selenio normales o elevadas, la actividad glutatión peroxidasa no aumenta. Debe tenerse en cuenta que la actividad glutatión peroxidasa puede afectarse por el déficit de otros nutrientes. Se considera que la

Tabla IV. Ingesta diaria recomendada e ingesta máxima tolerable. Dietary Reference Intakes: Elements. Food and Nutrition Board 2001.

Edad/ Grupo	Ingesta diaria recomendada ($\mu\text{mol/día}$)	Ingesta máxima tolerable ($\mu\text{mol/día}$)
1-3 a.	0,25	1,14
4-8 a.	0,38	1,90
9-13 a.	0,51	3,54
>14 a.	0,70	5,06
Embarazo	0,76	5,06
Lactancia	0,89	5,06

actividad de la glutatión peroxidasa plasmática es la que mejor refleja la actividad de los selenoenzimas. (3)

La determinación de la selenoproteína P, principal proteína plasmática en contenido de selenio, es también una prueba sensible para evaluar el contenido corporal nutricional de selenio (6), (29). Puede determinarse mediante métodos inmunológicos.

Otros marcadores biológicos estudiados son la yoduroperoxidasa, la tiroredoxina reductasa y la selenoproteína W. Estos marcadores, técnicamente más complejos de determinar, no han mostrado ventajas sobre el selenio plasmático por lo que éste se considera aún de primera elección.

Como se ha dicho, las concentraciones de selenio en plasma o suero varían según la localización geográfica de la población. Por tanto, los intervalos de referencia varían de forma importante de algunos países respecto a otros, e incluso dentro de un mismo país. También dentro de una misma población, los niños tienen concentraciones más bajas que los adultos. La concentración en sangre y eritrocitos es respectivamente un 15% y un 37% mayor que la plasmática (30).

En cuanto a su determinación en orina, se considera que su excreción urinaria aumenta con el aumento de aportes, pero no es afectada por el estado nutricional, por lo que es útil, por tanto, como control del cumplimiento terapéutico.

La concentración de selenio en cabello y uñas también ha mostrado relación con la ingesta de este elemento. Sin embargo, su uso como marcador del contenido corporal de selenio está limitado por la forma química del selenio ingerido, el contenido de metionina en la dieta y el color del cabello, factores que afectan al depósito de selenio en estos tejidos (3). Además, debe tenerse en cuenta la posible presencia de selenio en algunos champús.

ASPECTOS ANALÍTICOS

En la determinación de la concentración del selenio, la contaminación no es normalmente un problema, a diferencia de lo que ocurre con otros elementos traza. Por tanto, no es necesario la utilización de envases especiales (30).

Los especímenes de plasma y suero pueden conservarse a 4°C. La muestra es estable por congelación a -20°C durante meses (30), aunque repetidas congelaciones y descongelaciones pueden desnaturar las proteínas, lo que podría afectar los resultados analíticos si se midieran las selenoproteínas mediante métodos inmunológicos. En los especímenes de sangre, tanto la heparina como el EDTA son anticoagulantes apropiados. La recolección de los especímenes de orina de 24 horas sobre 10 ml. de ácido nítrico suprapuro estabiliza la muestra durante una semana (30).

Se considera como método de referencia la espectrometría de absorción atómica con atomización electrotrémica y corrección de fondo por efecto Zeeman, que corrige de manera importante las interferencias que producen las altas concentraciones del hierro en sangre total y de fosfato no esterificado en orina. Este método permite un análisis directo, sin necesidad de una digestión previa. En contra tiene una sensibilidad peor que otros métodos, como la generación de hidruros, y la dificultad de la lectura a una longitud de onda de 196 nm. en la que ya absorbe el oxígeno del aire, aunque es paliada mediante la corrección de fondo por el efecto Zeeman, que usa un campo magnético potente, y permite la corrección de la absorción debida a fondos estructurados como la causada por el fósforo no esterificado y también corrige interferencias espectrales como la causada por el hierro.

Para su medición se emplean lámparas de cátodo hueco de selenio, seleccionando la línea de resonancia del selenio de 196 nm. Es importante la adición de un modificador químico, estabilizador del selenio, que permita alcanzar la máxima temperatura posible durante su determinación con el fin de eliminar el máximo de matriz posible sin perder el selenio. Inicialmente se utilizó el níquel como modificador de matriz, aunque actualmente se utilizan más los modificadores basados en paladio, que ofrece mayor sensibilidad, menores interferencias analíticas y su mezcla con el plasma no causa precipitación proteica (31). La calibración se lleva a cabo mediante adición de estándares, con una solución estándar de 200 µg/L de selenio. En la tabla V se muestra el programa de calentamiento del horno de grafito.

La espectrometría de absorción atómica con generación de hidruros ofrece una mejor sensibilidad y una gran versatilidad para trabajar en un intervalo amplio de muestras diferentes. Sin embargo, la atomización electrotrémica ofrece las ventajas de precisar un menor volumen y no requerir de la predigestión de la muestra (32). La sensibilidad, linealidad y precisión de ambos métodos son satisfactorias para la determinación del selenio plasmático. Los coeficientes de variación se sitúan entre el 2 y 5% para ambos métodos en las concentraciones plasmáticas habituales, mientras que el límite de detección es mejor en la espectrometría de absorción atómica con generación de hidruros (0,02µmol/L) que la espectrometría de absorción atómica con atomización electrotrémica y corrección de fondo por efecto Zeeman (0,08µmol/L) (31)

Otras técnicas utilizadas para la cuantificación de selenio son:

- Espectrometría de fluorescencia molecular: es un método que precisa extracción de muestra y es laborioso, por lo que presenta poca reproducibilidad. Presenta un límite de detección de 0,39 µmol/l. (33)

- Espectrometría de plasma por acoplamiento inductivo con detección por espectrometría de masas: además de poseer una gran sensibilidad, permite cuantificar individualmente los isótopos del selenio, por lo que se considera muy adecuada para el estudio del metabolismo.

- Activación neutrónica: se basa en el bombardeo de la muestra con neutrones para formar isótopos de selenio. Precisa realizar una preconcentración de la muestra con fotones de alta energía, que logran activar los electrones internos del selenio. Es una técnica difícil de disponer en condiciones habituales, aunque es el método más exacto y preciso.

- Cromatografía líquida de alta resolución (CLAR): permite la utilización de distintos detectores siendo muy utilizado el de fluorescencia. Su principal inconveniente es el largo

Tabla V. Parámetros del horno de grafito para la determinación del selenio (33)

Nº de paso	Temp (°C)	Tiempo (s)	Flujo de gas (L/min)	Tipo de gas	Lectura
1	75	5	3	Normal	No
2	90	70	3	Normal	No
3	120	5	3	Normal	No
4	300	20	3	Normal	No
5	1200	10	3	Normal	No
6	1200	34	3	Normal	No
7	1200	1	0	Normal	No
8	2700	0,8	0	Normal	Sí
9	2700	0,5	0	Normal	Sí
10	2700	2	3	Normal	No

proceso de preparación de la muestra. Límite de detección 0,15 ng/L.

- Cromatografía en fase gaseosa: requiere un detector de captura de electrones para aumentar la sensibilidad. Presenta los mismos inconvenientes que la CLAR.

SELENIO Y ENFERMEDAD

El déficit de selenio grave se ha relacionado con dos enfermedades:

- La enfermedad de Keshan es una miocardiopatía endémica, descrita en esta región de la China en 1935, que ha sido asociada con el déficit de selenio. La administración de selenio redujo de forma muy importante la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, se considera que son necesarios otros factores etiológicos además del déficit de selenio, como sería una infección por el virus Coxsackie (8).

- Otra enfermedad relacionada con el bajo contenido de selenio en la dieta es la enfermedad de Kashin-Beck, osteoartritis endémica en adolescentes y preadolescentes. Al igual que la enfermedad de Keshan se piensa que son necesarios otros cofactores.

Actualmente hay evidencias que demuestran que déficits parciales de selenio pueden tener un papel importante en la susceptibilidad a ciertas enfermedades y, por tanto, en el estado de la salud. Así, concentraciones bajas de selenio pueden contribuir a la etiología de diversas enfermedades, aunque también se ha demostrado que en algunos casos este déficit parcial puede ser una consecuencia de la propia enfermedad que al mismo tiempo puede contribuir a exacerbarla (8). La dificultad para distinguir el papel del selenio entre factor etiológico o consecuencia de la enfermedad obliga a recurrir a estudios prospectivos de mayor complejidad o también a estudios de intervención aleatorizados y controlados en los que se administran suplementos de selenio frente a placebo.

De entre los diversos procesos patológicos relacionados con el selenio destacan:

- Inmunología: numerosos estudios sugieren que la deficiencia de selenio se acompaña de pérdida de inmunocompetencia. La suplementación de la dieta con selenio, incluso en individuos con contenido corporal de selenio adecuado, tiene efectos inmunoestimulantes, incluyendo una mejor proliferación de células T activadas (expansión clonal). El mecanismo parece relacionarse con la capacidad del selenio de regular la expresión del receptor para IL-2 en la superficie de los linfocitos activados y las células NK (8).

– Infecciones: el déficit de selenio se ha relacionado con la aparición, virulencia o progresión de varias infecciones víricas. El selenio, potente inhibidor de la replicación del VIH in vitro (34), parece ser un nutriente muy importante en individuos afectados por VIH (35). El selenio plasmático es un buen predictor de la progresión de la infección por VIH ya que su concentración disminuye de forma paralela a los linfocitos CD4 (8). En las hepatitis víricas, el selenio parece proteger contra la progresión a carcinoma a los individuos VHB positivos o VHC positivos (36, 37).

– Reproducción: el selenio es importante en la fertilidad masculina, siendo requerido para la biosíntesis de testosterona y la formación y normal desarrollo de los espermatozoides. Sin embargo, existen datos contradictorios respecto a la mejora de la movilidad espermática en los individuos con problemas de fertilidad tras una dieta suplementada con selenio (5).

– Estado de ánimo: se han descrito muchas funciones del selenio relacionadas con el estado de ánimo. Varios estudios relacionan la deprivación de selenio con ánimo deprimido y comportamiento hostil, a la vez que la suplementación con selenio disminuye la ansiedad, la depresión y la desconfianza. (38-40)

– Función tiroidea: se produce una exacerbación del hipotiroidismo cuando al déficit de yodo se le añade un déficit de selenio.(8, 41)

– Enfermedad cardiovascular: a pesar del teórico efecto beneficioso del selenio en relación con sus funciones antioxidantes, los estudios no muestran de manera inequívoca que la suplementación de la dieta con selenio conduzca a una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular. Varios estudios encuentran concentraciones de selenio significativamente inferiores en pacientes con cardiopatías de diversa etiología aunque, de nuevo, es difícil establecer si juegan un papel etiológico o son consecuencia de la enfermedad.(42, 43)

– Un estudio controlado encuentra disminución de la mortalidad en pacientes con pancreatitis agudas necrotizantes que reciben suplementos de selenio (44).

– Un estudio nutricional de casos y controles realizado en nuestro país en el que se comparan individuos sanos con asmáticos no encuentra relación entre el asma y la ingesta ni la concentración de selenio. (45)

– Cáncer: los estudios epidemiológicos proporcionan evidencia de una relación inversa entre la ingesta de selenio y mortalidad por cáncer En un estudio prospectivo realizado en una muestra de 34.000 hombres de la *Harvard-based Health Professional's Cohort*, los situados en el quintil inferior en contenido corporal de selenio presentan tres veces más posibilidades de desarrollar cáncer de próstata (46, 47) (no se tienen en cuenta los casos diagnosticados menos de dos años después de la recolección de las muestras para evitar la posibilidad de confusión que la misma enfermedad fuera la causante de la menor concentración de selenio por baja ingesta, absorción metabolismo o alimentación). Varios estudios demuestran que la suplementación de la dieta con selenio en cantidades de 200-300 µg/día disminuyen las cifras de algunos tipos de cáncer (8). Un posible mecanismo de los efectos protectores del selenio podría relacionarse con la inhibición de la formación de malonaldehído, un producto carcinogénico producido por el daño tisular por peroxidación lipídica.

TOXICIDAD

El posible papel tóxico del selenio se conoce desde hace más de 50 años. A lo largo de la historia se han descrito síntomas de toxicidad en animales y personas que vivían en áreas en las que el suelo era rico en selenio. Algunas especies de plantas son capaces de acumular grandes cantidades de selenio que, al ser consumidas por ganado, causan un síndrome característico descrito como *blind staggers disease*. Este síndrome ocurre tras un periodo breve (desde días a pocas semanas) de ingesta diaria muy elevada de selenio por parte del animal. Se caracteriza por alteraciones de la visión, pérdida del apetito y deambulación en círculos. Si no se detiene la elevada ingesta de selenio, puede producirse una progresión a parálisis de la lengua y del mecanismo de la deglución y, finalmente, acabar en la muerte por depresión respiratoria. Otro síndrome, descrito en ganado y caballos, es la enfermedad alcalina. Este síndrome se asocia a con concentraciones menos elevadas de selenio pero mantenidas (muchas veces tarda varios años en aparecer). Se caracteriza por pérdida de pelo, deformación y desprendimiento de las pezuñas y erosión con pérdida de vitalidad en las articulaciones de los huesos largos.

Se piensa que en 1961 el 50% de los habitantes de cinco pueblos de la provincia de Hubei (China) resultaron intoxicados por selenio ya que presentaban un síndrome similar a la enfermedad alcalina del ganado y los caballos, además de presentar síntomas característicos de tipo neurológico y dermatológico consistentes en pelo y uñas quebradizas, ampollas en el dorso de manos, pies, antebrazos, piernas, espalda y cuello.(48)

Sobre la base de diversos estudios experimentales, el selenio puede considerarse como un elemento embriotóxico y teratogénico. No se ha podido demostrar que sea carcinógeno. (48)

La toxicidad crónica por selenio (selenosis) se caracteriza por la fragilidad y pérdida de pelo y uñas. Otros síntomas son la afectación gastrointestinal, lesiones cutáneas, caída de los dientes y afectación del sistema nervioso.

La toxicidad aguda por selenio tiene como signos característicos las náuseas y vómitos, diarrea, aliento a ajo, pérdida de pelo, cambios ungueales, acidosis metabólica, irritabilidad, fatiga y neuropatía periférica. El dimetil selenio, metabolito intermedio en la formación del metabolito urinario trimetil selenio, puede ser exhalado en una intoxicación aguda cuando su formación excede la velocidad de metilación y excreción urinaria. Es el causante del característico aliento de ajo.

Como es sabido, la concentración más alta de una ingesta tolerable es la ingesta máxima diaria de un nutriente que no pone en riesgo de efectos adversos a la mayoría de individuos. En el selenio se considera que es de 400 µg/día (49).

La valoración bioquímica de la toxicidad por selenio es más difícil que la valoración de déficit de ingesta. El análisis de las selenoproteínas no es útil para determinar la potencial toxicidad ya que éstas no aumentan su actividad al aumentar la ingesta de selenio una vez alcanzados los requerimientos necesarios (50). El análisis de la concentración de selenio en los tejidos (incluyendo plasma y sangre) es útil para estimar el riesgo de toxicidad. Un elevado aporte de selenio en forma de selenometionina se traduce en concentraciones altas de selenio en los tejidos. Este aumento está causado por la incorporación aleatoria de selenometionina en las proteínas en lugar de la metionina. Por el contrario, las formas inorgánicas de selenio

(habitualmente usadas en suplementos) no causan una elevación de la misma magnitud porque estas formas de selenio no pueden incorporarse a la metionina. Esto explica que para una misma concentración sanguínea o plasmática de selenio, éste será más tóxico si se ha ingerido en forma inorgánica (3). Es necesario, por tanto, conocer la forma química del selenio ingerido para estimar su toxicidad.

La incorporación de la selenometionina en las proteínas retrasa la toxicidad por selenio. Sin embargo, aunque el selenio inorgánico tiene un efecto tóxico a corto plazo mayor que la selenometionina, las dos formas tienen una toxicidad similar en condiciones de ingesta crónica. (3)

Correspondencia:
 Gregori Casals Mercadal
 c/Villarreal nº 170
 08036 Barcelona
 correo electrónico: grcame@yahoo.es

BIBLIOGRAFÍA

1. M Navarro-Alarcón, MC López Martínez. Essentiality of selenium in the human body: relationship with different diseases. The science of the total environment, 2000; 249: 347-371.
2. Tietz. Textbook of Clinical Chemistry. Carl A Burtis, Edward R Ashwood. 1999.
3. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. The National Academy of Science, 2000.
4. Hawkes WC, Wilhelmson EC, Tappel AL. Abundance and tissue distribution of selenocysteine-containing proteins in the rat. J Inorg Biochem 1985; 23: 77-92.
5. Driscoll DM, Copeland PR. Mechanism and regulation of selenoprotein synthesis. Annu Rev Nutr. 2003 ; 23: 17-40.
6. Allan CB, Lacourciere GM, Stadtman TC. Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium. Annu Rev Nutr. 1999; 19: 1-16.
7. Katsuhiko Nakamuro, Tomofuni Okuno, Tatsuya Hasegawa. Metabolism of selenoaminoacids and contribution of selenium methylation to their toxicity. Journal of Health Source 2000; 46 (6): 418-421.
8. Margaret P Rayman. The importance of selenium to human health. Lancet 2000; 356: 233-241.
9. Hatfield DL, Gladyshev VN. How selenium has altered our understanding of the genetic code. Mol Cell Biol 2002; 22: 3565-3576.
10. Bissinger M, Pilawa S, Flohé L. Trends in selenium biochemistry. Nat Prod Rep 2002; 19: 693-718.
11. Stadtman TC, Bacterial Selenocysteine. Annu Rev Biochem 1996; 65: 83-100.
12. Berry MJ, Kieffer JD, Harney JW, Larsen PR. Selenocysteine confers the biochemical properties characteristic of the type I iodothyronine deiodinase. J Biol Chem 1991; 266: 14155-14158.
13. Simonoff M, Simonoff G. Le sélénium et la vie. Masson, 1991.
14. Foster LH, Sumar S. Selenium in health and disease: a review. Crit Rev Food Sci Nutr 1997; 37: 211-228.
15. Whagner PD. Selenoprotein W. Methods Enzymol 2002; 347: 179-187.
16. Díaz-Alarcón JP, Navarro-Alarcón M, López-García H, López-Martínez MC. Determination of selenium in cereals, legumes and dry fruits from southeastern Spain for calculation of daily dietary intake. The Science of the total environment 1996; 184: 183-189.
17. Judd PA, Long A, Butcher M, Caygill CP, Diplock AT. Vegetarians and vegans may be most at risk from low selenium intakes. BMJ 1997; 314 (7097); p. 1834.
18. Srikumar TS, Johansson GK, Ockerman PA, Gustafsson JA, Akesson B. Am J Clin Trace element status in healthy subjects switching from a mixed to a lactovegetarian diet for 12 months. Nutr 1992; 55(4): 885-890.
19. Bor MV, Cevik C, Uslu I, Guneral F, Duzgun E. Selenium levels and glutathione peroxidase activities in patients with acute myocardial infarction. Acta Cardiol 1999 Oct; 54 (5): 271-276.
20. Wei WQ, Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Sun XD et al. Prospective study of serum selenium concentrations and esophageal and gastric cardia cancer, heart disease, stroke, and total death. Am J Clin Nutr. 2004 Jan; 79 (1): 80-85.
21. Clark LC, Dalkin B, Kongrad A, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. Bry Urol 1998; 81: 730-734.
22. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the immune system. J Nutr. 2003 May; 133 (5 Suppl 1): 1457S-9S.
23. Hawkes WC, Keim NL. Dietary selenium intake modulates thyroid hormone and energy metabolism in men. J Nutr. 2003 Nov; 133 (11): 3443-3448.
24. Rayman MP. The argument for increasing selenium intake. Proc Nutr Soc 2002 May; 61(2): 203-215.
25. Dietary Reference Intakes: Elements. Food and Nutrition Board, 2001.
26. Navarro M, López H, Pérez V, López MC. Serum selenium levels during normal pregnancy in healthy Spanish women. Sci Total Environ. 1996; 186 (3): 237-242.
27. Kantol M, Vartiainen T. Changes in selenium, zinc, copper and cadmium contents in human milk during the time when selenium has been supplemented to fertilizers in Finland. J Trace Elem Med Biol. 2001; 15 (1): 11-17.
28. A.M.J. Woolfson. Biochemistry of Hospital Nutrition. Elsevier Health Science. 1987.
29. Burk RF, Hill KE, Motley AK. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. Journal of Nutrition 2003; 133 (Sup1): 1517-1520.
30. Montel Ruiz de Alda A, López Colon JL, de Prádena y Lobón JM. Metodología recomendada para la determinación de selenio en especímenes biológicos. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Comité Científico. Comisión de Elementos Traza, 2000.
31. Sheehand TM, Halls DJ. Measurement of selenium in clinical specimens. Ann Clin Biochem 1999; 36: 301-315.
32. Campillo N, Viñas P, López-García I, Hernández-Córdoba M. Selenium determination in Biological fluids using Zeeman Background Correction Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry. Analytical Biochemistry 2000; 280: 1950-2000.
33. Sociedad Española de Bioquímica clínica y Patología Molecular. Elementos traза: aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos. Comité de Publicaciones de la sociedad española de bioquímica y patología molecular; 1998.
34. Sappey C, Legrand-Poels S, Best-Belpomme M, Favier A, Rentier B, Piette J. Stimulation of glutathione peroxidase activity decreases HIV type 1 activation after oxidative stress. AIDS Res Hum Retrovir 1994; 10: 1451-1461.
35. Look MP, Rockstroh JK, Rao GS, Kreuzer KA, Spengler U, Sauerbruch T. Serum selenium versus lymphocyte subsets and markers of disease progression and inflammatory response in human immunodeficiency virus-infection. Biol Trace Elem Res 1997; 56: 31-41.
36. Yu SY, Zhu YJ, Li WG. Protective role of selenium against hepatitis B virus and primary liver cancer in Qidong. Biol Trace Elem Res 1997; 56: 117-124.
37. Yu M-W, Horng I-S, Chiang Y-C, Liaw Y-F, Chen C-J. Plasma selenium levels and the risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. Am J Epidemiol 1999; 150: 367-374.
38. Finley JW, Penland JG. Adequacy or deprivation of dietary selenium in healthy men: clinical and psychological findings. J Trace Elem Exp Med 1998; 11: 11-27.
39. Benton D, Cook R. Selenium supplementation improves mood in a double-blind crossover trial. Biol Psychiatry 1991; 29: 1092-1098.
40. Benton D. Selenium intake, mood and other aspects of psychological functioning. Nutr Neurosci 2002; 5 (6): 363-374.
41. Vanderpas JB, Contempré B, Duale NL, Goosens W, Bebe N, Thorpe R et al. Iodine and selenium deficiency associated with cretinism in Northern Zaire. Am J Clin Nutr 1990; 52: 1087-1093.
42. Yoshizawa K, Ascherio A, Morris JS, Stampfer MJ, Giovannucci E, Baskett CK et al. Prospective study of selenium levels in toenails and risk of coronary heart disease in men. Am J Epidemiol. 2003 Nov 1; 158 (9): 852-860.
43. Alissa EM, Bahijri SM, Ferns GA. The controversy surrounding selenium and cardiovascular disease: a review of the evidence. Med Sci Monit 2003; 9 (1): RA9-18.
44. Kuklinsky B, Schwder R. Acute pancreatitis, a free radical disease, reducing the lethality with the sodium selenite and other antioxidants. J Nutr Environ Med 1999; 6: 393-394.
45. Picado C, Deulofeu R, Leonart R, Agusti M, Mulla J, Quinto L et al. Dietary micronutrients/antioxidants and their relationship with bronchial asthma severity. Allergy 2001 Jan; 56 (1), p. 43-9.
46. Edward Giovannucci. Selenium and risk of prostate cancer. Lancet 1998; 5: 755-756.
47. Yoshizawa K, Willet WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1219-1224.
48. Klaassen. Toxicology, the basic science of poisons. Cassarete and Doull's Toxicology 1989.
49. José A Cocho. Selenio: conocimiento actual y situación en España. 2000. [online] <http://www.seqc.es/article/view/66/1/23>.
50. Michael Hambidge. Biomarkers of Trace Mineral Intake and Status The American Society for nutritional Sciences. J Nutr. 133: 948-955.

51. Marchante-Gayon JM, Sanchez-Uria JE, Sanz-Medel A. Serum and tissue selenium contents related to renal disease and colon cancer as determined by electrothermal atomic absorption spectrometry. *J Trace Elem Med Biol.* 1996 dec; 10 (4): 229-236.
52. Navarro M, López H, Ruiz ML, González S, Pérez V, López MC. Determination of selenium in serum by hydride generation atomic absorption spectrometry for calculation of daily dietary intake. *Sci Total Environ.* 1995; 175 (3): 245-252.
53. Torra M, Rodamilans M, Montero F, Corbella J. Serum selenium concentration of a healthy northwest Spanish population. *Biol Trace Elem Res.* 1997; 58 (1-2): 127-133.
54. Díaz Romero C, López Blanco F, Henríquez Sanchez P, Rodríguez E, Serra Majem L. Serum selenium concentration in a representative sample of the Canarian population. *Sci Total Environ.* 2001; 269 (1-3): 65-73.
55. Sabe R, Rubio R, García-Beltrán L. Reference values of selenium in plasma in population from Barcelona. Comparison with several pathologies. *J Trace Elem Med Biol.* 2002; 16 (4): 231-237.
56. Alegria A, Barbera R, Clemente G, Farré R, García MJ, Lagarda MJ. Selenium and glutathione peroxidase reference values in whole blood and plasma of a reference population living in Valencia, Spain. *J Trace Elem Med Biol.* 1996; 10 (4): 223-228.
57. Díaz Alarcón JP, Navarro-Alarcón M, López-Martínez MC, López García de la Serrana H. Determination of selenium in fresh fish from southeastern Spain for calculation of daily dietary intake. *J Agric Food Chem.* 1994. 42; 334-337.
58. Díaz Alarcón JP, Navarro-Alarcón H, López García de la Serrana H, López-Martínez MC. Determination of selenium levels in vegetables and fruits by hydride generation atomic absorption spectrometry. *J Agric Food Chem* 1994; 42: 2848-2851.