

# Cefaselen®

## 2 | DEFICIENCIA DE SELENIO CONSECUENCIAS POTENCIALES



01  
02

The machine is designed in such a way that it machine parts during production. Safety catch. The main driving motor cannot start or continue open. The machine is provided with load sense can be stopped in an emergency. The emergency stop (E-Stop) is located at the rear side of the machine. The emergency stop is a red button. Press the emergency stop button and the machine will stop. The emergency stop is a safety feature. The emergency stop is a safety feature. The emergency stop is a safety feature.



## 2. Deficiencia de selenio: consecuencias potenciales

La deficiencia de selenio se acompaña de baja inmunocompetencia y aumento de la virulencia viral. Aunque los síndromes de deficiencia de selenio endémicos conocidos, como la enfermedad de Kaschin-Beck o la enfermedad de Keshan, no son problemas de salud en otras regiones, los estudios han encontrado que un suministro de selenio subóptimo puede aumentar el riesgo de otras enfermedades, como trastornos de la tiroides y cáncer, que pueden empeorar su progresión.

En pacientes con cáncer, los niveles más altos de selenio se han asociado con una mejor tolerabilidad terapéutica y pronóstico.

El nivel bajo de selenio se ha asociado con un mayor riesgo de mortalidad por cáncer y mortalidad cardiovascular en general.

Se encontró que la importancia de un nivel más alto de selenio era particularmente importante con respecto a la probabilidad de supervivencia en estudios que involucraban a pacientes críticamente enfermos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y sepsis o después de cirugía cardíaca [16, 147, 197, 250, 364, 511, 607, 679].

**Cefaselen**<sup>®</sup>

## 2.1. Estado de selenio y función inmune

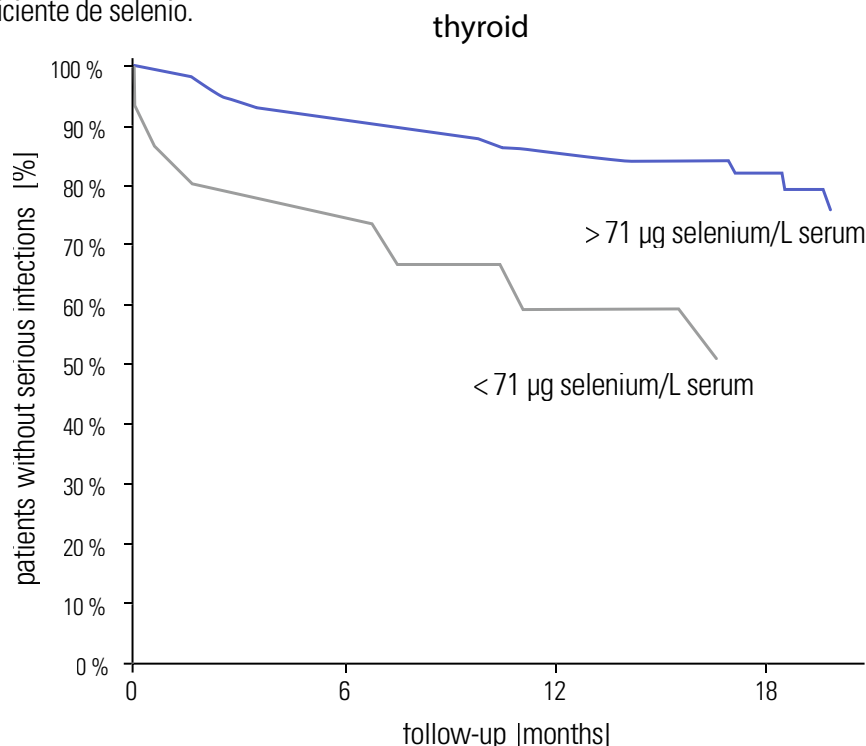
Numerosas funciones del sistema inmunitario innato y adaptativo dependen de la ingesta de selenio. Además, muchas enfermedades, incluidas las enfermedades infecciosas y las enfermedades inflamatorias crónicas, van acompañadas de una reducción significativa de los niveles de selenio. Aquí, este oligoelemento esencial es indispensable para el correcto funcionamiento del sistema de defensa antioxidante y del sistema inmunitario.

Además de sus conocidos efectos protectores de células, inmunoestimulantes y antiinflamatorios, también a este oligoelemento se le atribuyen propiedades antivirales.

### El sistema inmunológico se suprime en el caso de la deficiencia de selenio.

La respuesta inmune humoral y celular se restringe en el caso de una deficiencia de selenio: por ejemplo, la síntesis de anticuerpos y la actividad de las células NK disminuye su capacidad fagocítica. De este modo, el sistema inmunitario se debilita frente a ataques microbiológicos y virales, lo que puede empeorar la infección y provocar un mayor daño en el tejido afectado [162, 210, 330, 444, 635, 645, 659]. El hecho de que esto pueda tener relevancia clínica para algunos pacientes ha sido probado por un estudio prospectivo en pacientes franceses que recibieron nutrición parenteral: Un nivel bajo de selenio ( $< 0,9 \mu\text{mol/L}$  en suero, correspondiente a aproximadamente  $71 \mu\text{g/L}$  en suero) fue identificado como un factor de riesgo independiente para infecciones graves (Fig. 27).

Por el contrario, la suplementación con selenio tiene efectos inmunoestimulantes incluso en personas con un suministro suficiente de selenio.



■ Fig. 27: Event-free survival (time to first serious infection, including hospitalisation and antibiotic therapy) in patients receiving parenteral nutrition (modified according to [645])

**Cefaselen**®

## Digestión

### Miocardopatía (enfermedad de Keshan)

La enfermedad de Keshan es una miocardopatía (enfermedad del músculo cardíaco) que es endémica en el área de China con niveles bajos de selenio. Fue descrita por primera vez en la década de 1930 y representa la enfermedad por deficiencia de selenio mejor documentada.

La enfermedad de Keshan se acompaña de una infección por coxsackievirus. En el caso de ratones deficientes en selenio, se encontró que cepas originalmente avirulentas de este virus que son capaces de transformarse en mutantes virulentos. El estrés oxidativo es la causa probable de esta conversión de fenotipo. La desactivación de un gen de la glutatión peroxidasa también hizo que los ratones fueran más susceptibles a la miocarditis [66].

Tras la introducción de un régimen de sustitución de selenio con selenito de sodio, se observó una disminución considerable de la incidencia de la enfermedad de Keshan en los grupos de población afectados [120].

### La deficiencia de selenio proporciona condiciones favorables para las enfermedades virales

Una deficiencia de selenio debilita el sistema inmunológico, lo que hace que el cuerpo sea más susceptible a las infecciones virales, entre otros problemas. Un déficit de selenio puede dar lugar a casos en los que las enfermedades, como la gripe, son más graves o prolongadas. Esta conclusión fue alcanzada por científicos que observaron que los ratones deficientes en selenio se debilitaron significativamente más severamente por un virus de influenza. Además, el grupo con deficiencia de selenio era más susceptible a la neumonitis intersticial grave [67]. Otro estudio encontró niveles significativamente más bajos de citoquinas IL-6 e IFN- $\gamma$ , que son importantes para la función del sistema inmunitario, en ratones con deficiencia de selenio [635].

### La virulencia aumenta con la deficiencia de selenio del huésped.

Los estudios en modelos animales han encontrado que una deficiencia de selenio en el huésped puede aumentar la virulencia de los virus, lo que probablemente se deba a mutaciones del genoma viral mediadas por ROS [66]:

- Forma benigna del virus Coxsackie B3 Miocarditis
- Cepa de influenza leve (H3N2) Neumonía intersticial

Por el contrario, los siguientes efectos antivirales se observaron después de la suplementación con selenio:

- Replicación del virus (p. ej., VHB, VIH-1)
- Eliminación de virus (poliovirus) [93, 126, 268, 276].

### Efectos inmunoestimulantes e inmunomoduladores del selenio

Los efectos inmunoestimuladores e inmunomoduladores atribuidos a este oligoelemento se describen a continuación.

#### Efectos inmunoestimulantes

Mejora de la función inmunitaria tras la administración de selenio:

#### Capacidad de las células inmunitarias para responder a estímulos, p. gramo.

- Señalización de células inmunitarias

**Cefaselen**<sup>®</sup>

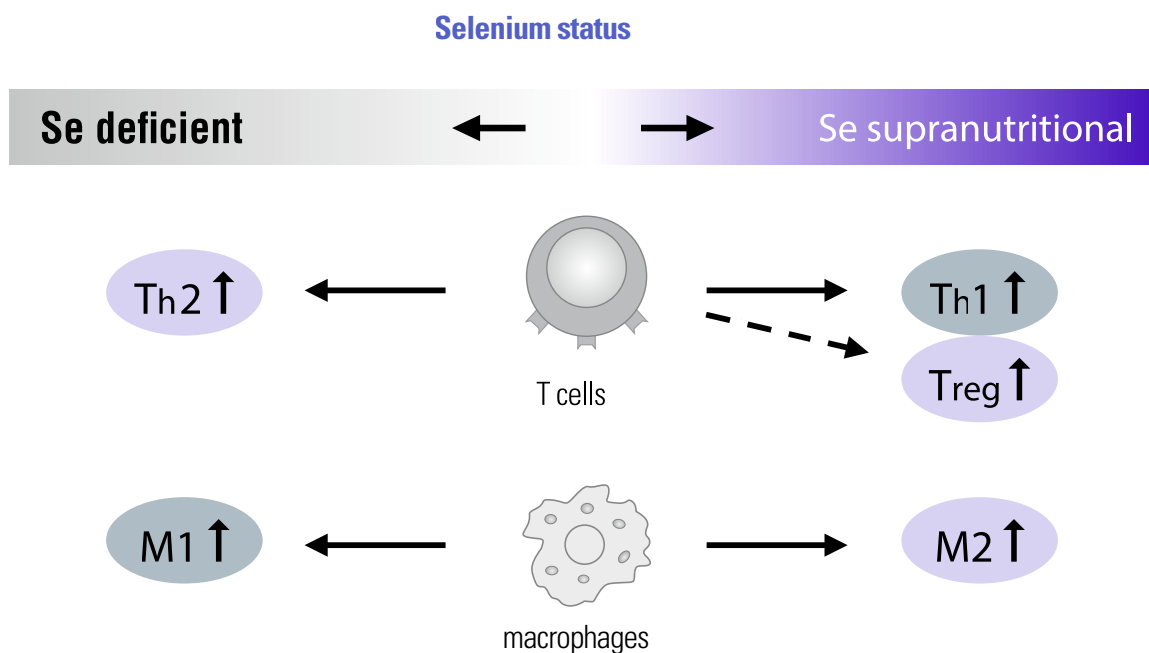
- Actividad de las células NK
- Proliferación de linfocitos
- Actividad de células T citotóxicas (contra células tumorales)
- Fagocitosis (por ejemplo, macrófagos)
- Quimiotaxis (por ejemplo, granulocitos neutrófilos)
- Título de anticuerpos (dependiendo del antígeno)

### Relevancia clínica potencial

- Mejora de la respuesta a la vacunación.
- Mayor resistencia a las infecciones (por ejemplo, virales, bacterianas)
- Menor incidencia de cáncer secundario/mortalidad por cáncer [31, 37, 89, 93, 131, 227, 257, 271, 276, 289, 328, 329, 531, 677, 681].

### Efectos inmunomoduladores

El estado del selenio influye en la polarización de las células T auxiliares (células T) y los macrófagos (Fig. 28). En el caso de un suministro adecuado de selenio, las condiciones están determinadas principalmente por las células presentadoras de antígenos y el entorno de citoquinas.



■ Fig. 28: Influence of selenium status on the polarisation of T cells and macrophages. Highlighted in colour: pro- and anti-inflammatory properties [271, 351, 600, 683].

**Cefaselen**<sup>®</sup>

## Digestión

### Selenoproteínas: importantes para la protección celular y las funciones inmunitarias

El sistema inmunológico se suprime en el caso de la deficiencia de selenio, especialmente debido al aumento del estrés oxidativo. Las selenoproteínas con acción antioxidante, como las glutatión peroxidadas (GPX), protegen los componentes celulares, como el ADN o las proteínas, las propias células inmunes y tisulares del cuerpo contra el daño debido a las especies reactivas de oxígeno (ROS), por lo que la actividad de las selenoproteínas, como GPX o selenoproteína P (SELENOP), depende del estado del selenio. Además del estrés oxidativo, se han discutido e investigado otros efectos adversos de una deficiencia en el plegamiento de proteínas y el flujo de calcio en las células inmunitarias.

### ¿Mejora de la inmunocompetencia a través de la suplementación con selenio?

Los resultados de los estudios clínicos en sujetos sanos y en pacientes encontraron que la suplementación con selenio tiene efectos significativos en varios parámetros inmunológicos. Los resultados de tres estudios seleccionados en sujetos sanos se presentan a continuación. Los efectos inmunoestimuladores e inmunomoduladores que se examinaron en el ámbito de los estudios en pacientes se tratan en las secciones correspondientes sobre la terapia (complementaria) con selenio.

### Efectos inmunoestimulantes de la administración controlada de selenio en sujetos sanos

#### Aumento de la respuesta inmunitaria celular, eliminación más rápida del virus

En un estudio doble ciego controlado con placebo, hombres jóvenes sanos con niveles marginales de selenio (selenio en plasma aproximadamente 80 µg/L) recibieron 50 o 100 µg de selenio como selenito de sodio por día durante 15 semanas en los grupos de selenio. Después de la vacunación con una vacuna de poliovirus (vacuna viva atenuada; la vacunación se produjo en la sexta semana del estudio), se describieron los siguientes efectos para los grupos de selenio a las 15 semanas:

- Linfocito GPX ↑<sup>b</sup>
- Células T [%] ↑<sup>b</sup> (especialmente células Th ↑)
- Respuesta de células T después de la estimulación de muestras de sangre con antígeno de poliovirus antes ↑<sup>a, b</sup> (IFN-γ ↑, IL-10 )
- Eliminación de virus ↑<sup>a, b</sup>
- En comparación con el brazo de placebo: **sin signos de mutaciones virales**

\*a 50 µg de selenio/día; b 100 µg selenio/día

Los autores del estudio también observaron que la reserva corporal de selenio en los sujetos del estudio no se había saturado a pesar de la suplementación con 100 µg de selenio/día durante 15 semanas [93]. Los efectos inmunoestimulantes de la administración de selenio en ancianos también han sido probados en estudios clínicos.

**Cefaselen**®

## Capacidad mejorada para la lisis de células tumorales mediada por células T citotóxicas y células NK

Incluso en el caso de niveles óptimos de selenio en sujetos sanos (selenio plasmático:  $130 \pm 5$   $\mu\text{g/L}$ ), la suplementación con selenito de sodio (200  $\mu\text{g}$  de selenio/día durante 8 semanas) resultó en efectos inmunoestimulantes: La citotoxicidad tumoral mediada por linfocitos citotóxicos había aumentado significativamente en un 118 % a las 8 semanas, mientras que la actividad de las células NK había aumentado en un 82 %. Las diferencias también fueron significativas en comparación con el grupo placebo. La administración de selenio parece aumentar la sensibilidad al antígeno de los linfocitos y la capacidad de las células T para diferenciarse en células T citotóxicas. Es interesante notar que los niveles de selenio no aumentaron más con el régimen de suplementación de 8 semanas, a pesar de los efectos inmunoestimuladores medibles. Esto indica que se requieren niveles de ingesta más altos para la optimización del efecto inmunoestimulante que los que son nutricionalmente necesarios y medibles [329].

### El selenio activa los receptores de IL-2 de alta afinidad

El efecto inmunoactivador de la administración de selenito de sodio se ha explicado por una mayor expresión de receptores de interleucina 2 de alta afinidad (IL-2R) en los linfocitos, lo que fortalece la respuesta inmunitaria a la señal de la interleucina 2 [531].

### Efectos antiinflamatorios del selenio

La activación del factor de transcripción inflamatorio NF- $\kappa$ B está impulsada por una alta concentración intracelular de especies reactivas de oxígeno (ROS), entre otras cosas. La sustitución de selenio es capaz de suprimir la formación de radicales y, por lo tanto, NF- $\kappa$ B y la biosíntesis de proteínas inflamatorias (Fig. 29).

Selenio: efectos antiinflamatorios

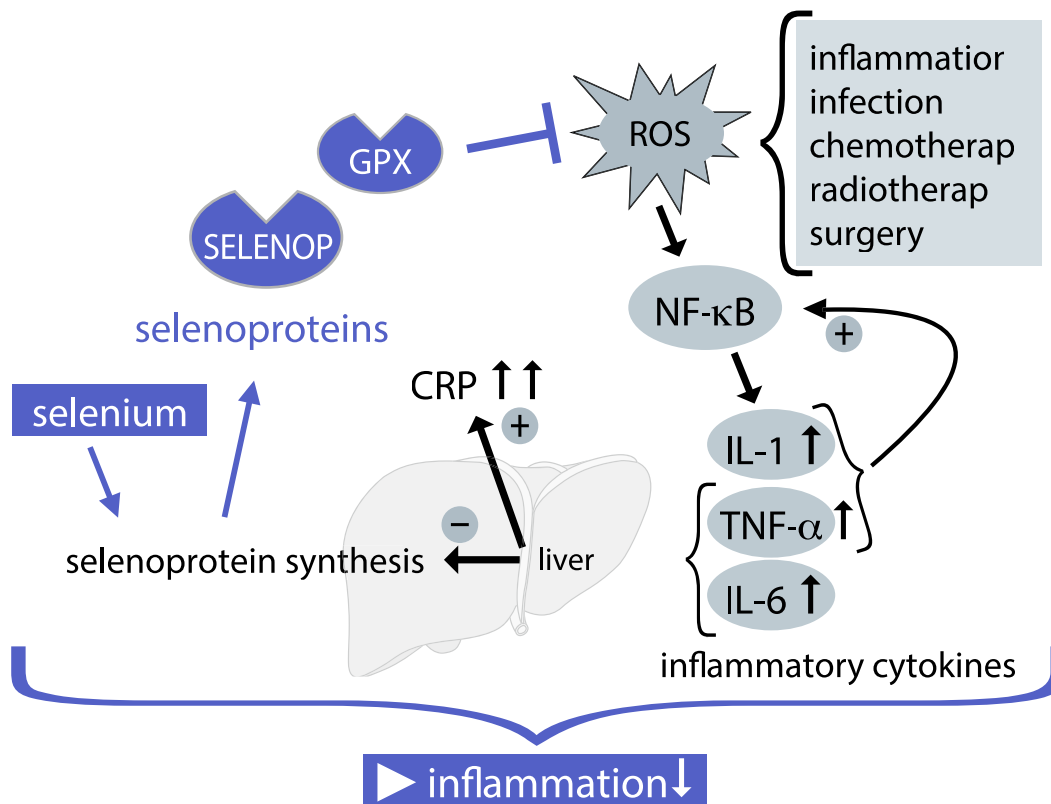
- Activación de NF- $\kappa$ B inducida por ROS ↓
- Citocinas inflamatorias (por ejemplo, TNF- $\alpha$ , IL-6) ↓
- Moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1, E-selectina) ↓
- Infiltración de leucocitos ↓
- Liberación de eicosanoides (por ejemplo, PGE2↓, 15d-PGJ2↓)
- Macrófagos antiinflamatorios Treg↑ y M2 ↑
- Tirocitos: expresión de HLA-DR estimulada por IFN- $\gamma$  ↓
- Daño al tejido ↓

[59, 157, 271, 683].

### Efectos antiinflamatorios probados en estudios clínicos de intervención en pacientes

Se demostraron efectos antiinflamatorios significativos en pacientes con enfermedades crónicas, asma, dermatitis atópica, enfermedades tiroideas autoinmunes, artritis reumatoide, pancreatitis crónica, así como en pacientes con linfedema secundario, tras la optimización del suministro de selenio en estudios clínicos [74, 184, 213, 216, 217, 313, 349, 507, 508]. Los detalles adicionales sobre los estudios se pueden encontrar en las secciones de terapia correspondientes que se presentarán en el módulo 3, 4 y 5.

**Cefaselen**®



■ Fig. 29: Anti-inflammatory effects of selenium (according to [157]).

## 2.2. Estado del selenio y riesgo de enfermedad

El suministro deficiente de selenio es menos pronunciado en Europa que en áreas de deficiencia endémica de selenio, p. ej. en China. Sin embargo, los niveles de selenio comparativamente bajos en Europa se han asociado con el riesgo de enfermedades. Como ya se ha descrito repetidamente en la sección anterior, el estado del selenio tiene una gran influencia en nuestro sistema inmunológico y, por lo tanto, en nuestra salud. Los riesgos significativos de enfermedad asociados con un bajo suministro de selenio se describen en la siguiente sección.

### Digestión

#### Enfermedades endémicas por deficiencia de selenio

El primer trastorno por deficiencia de selenio identificado en humanos fue la enfermedad de Keshan, una miocardiopatía que ocurre en las regiones pobres en selenio de China [120]. La aparición de la enfermedad pudo reducirse mediante la administración profiláctica de selenio, p. gramo. como selenito de sodio. El trastorno se ha asociado con una susceptibilidad elevada a las infecciones por el virus Coxsackie B debido a la deficiencia de selenio.

Otras enfermedades endémicas que ocurren en estas áreas pobres en selenio incluyen la enfermedad de Kaschin-Beck, que afecta particularmente a las articulaciones en forma de osteoartropatía, y el cretinismo mixedematoso debido a deficiencias graves de selenio y yodo concurrentes [36]. Los complementos de selenio también se utilizan para prevenir y controlar la enfermedad de Kaschin-Beck [692].

**Cefaselen®**



## 2.2.1. Enfoque: Cáncer

### Factor de riesgo para el cáncer: suministro insuficiente de selenio

El riesgo de desarrollar un tumor maligno depende de muchos factores. El nivel de selenio es uno de ellos.

Los estudios epidemiológicos han sugerido durante mucho tiempo una correlación inversa entre los niveles de selenio y la incidencia de enfermedades tumorales y/o mortalidad por cáncer.

Recientemente surgió del estudio de Investigación prospectiva europea sobre el cáncer y la nutrición (EPIC) que los niveles bajos de selenio sérico y/o las concentraciones de selenoproteína P antes del diagnóstico están asociados con un riesgo significativamente mayor de desarrollar cáncer de hígado: la tercera parte de los pacientes con selenio sérico los niveles < 80,5 µg/L o una concentración de SELENOP < 4,9 mg/L tenían un riesgo de cinco a diez veces mayor de desarrollar carcinoma hepatocelular en este análisis [272]. Las entidades de cáncer adicionales, para las cuales se ha asociado un mayor riesgo con niveles bajos de selenio, se enumeran en la tabla 6.

### Niveles bajos de selenio también en pacientes pediátricos con cáncer

También se han identificado concentraciones de selenio significativamente más bajas en el suero y el cabello en comparación con niños sanos en pacientes pediátricos con cáncer recientemente diagnosticado (leucemia/linfoma (LL)/tumores sólidos (ST)) [307].

Tab. 6: Common cancer diseases whose risk of occurrence has been associated with low selenium levels

tumoral diseases associated with low selenium supply	
tumour localisator	
▶ lungs	[176, 204, 253, 290, 334, 713]
▶ colon (including adenomas)	[273, 372, 470]
▶ prostate (♂)	[22, 92, 222, 275, 458, 647, 690]
▶ breast (♀)	[54]
▶ ovaries (♀)	[226, 262]
▶ pancreas:	[26, 121, 662]
▶ stomach, oesophagus	[233, 597]
▶ liver	[272, 380, 706]
▶ head/neck (including thyroid)	[229, 290, 293, 397, 573]
▶ bladder	[24, 25, 263, 316, 657]
▶ skin (basal cell and squamous cell carcinoma)	[648]

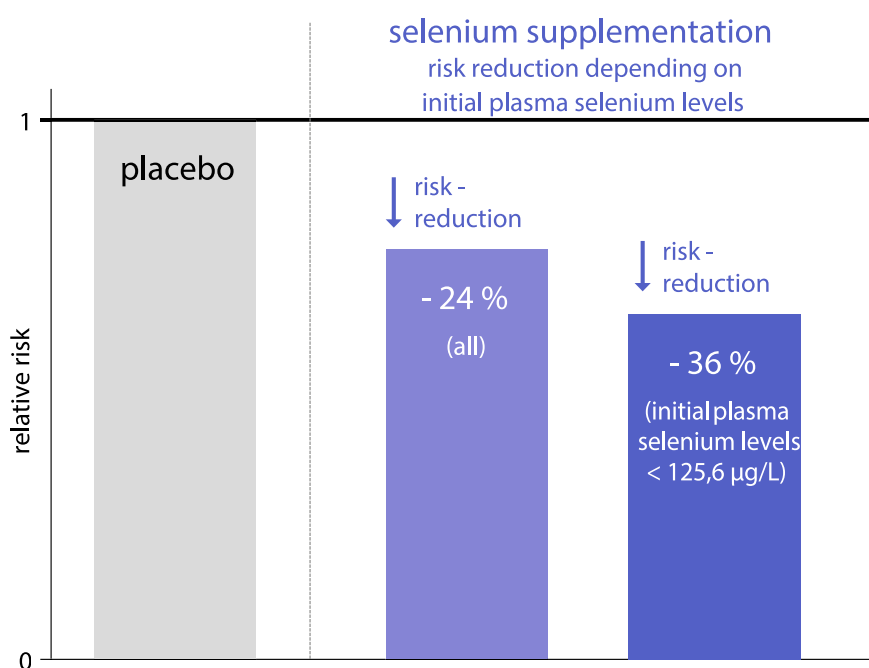
## Estado bajo de selenio: un marcador para pacientes en riesgo

Algunos tipos de cáncer, incluido el cáncer de hígado, a menudo pasan desapercibidos hasta que alcanzan una etapa avanzada, lo que empeora el pronóstico. Como resultado, el estado del selenio podría servir como marcador para la selección de personas para los exámenes preventivos correspondientes y/o la detección precoz del cáncer [371].

## Prevención del cáncer a través de la suplementación con selenio

### La administración de selenio con un estado $< 125,6 \mu\text{g/L}$ reduce el riesgo de cáncer.

Un metaanálisis de 9 estudios clínicos aleatorizados de 2011 confirmó el efecto preventivo de la suplementación con selenio sobre la incidencia total de cáncer (RR: 0,76; IC del 95 %: 0,58 – 0,99) [366]. Las personas con niveles bajos de selenio se benefician en particular de la administración adicional de selenio: el riesgo relativo de cáncer se redujo en un 36 % en el grupo con niveles basales de selenio sérico  $< 125,6 \mu\text{g/L}$  a través de la sustitución de selenio (IC del 95 %: 0,53 – 0,78) Fig. 30).



■ Fig. 30: Effects of selenium supplementation (blue bars) on cancer incidence – Results of a meta-analysis of 9 randomised clinical studies from 2011 [366].

**Cefaselen**<sup>®</sup>

## El suministro deficiente de selenio se correlaciona con una mayor incidencia de cáncer

Los estudios epidemiológicos prospectivos a gran escala de las décadas de 1980 y 1990 encontraron que el nivel bajo de selenio se asocia con un riesgo de cáncer de dos a seis veces mayor [543, 643, 675].

Estudios de intervención a gran escala en China revelaron las primeras pistas del efecto quimiopreventivo de un suministro adecuado de selenio en humanos. Se considera que el estudio de Qidong proporcionó la primera evidencia directa de la acción del selenio para prevenir el cáncer [555]:

### Reducción de la incidencia de cáncer de hígado con selenio

En una región con una alta incidencia de cáncer de hígado (Qidong), la incidencia de carcinoma hepatocelular primario pudo reducirse únicamente con sal de mesa enriquecida con selenio (15 ppm de selenio como selenito de sodio) o complementando a miembros de familias de alto riesgo con 200 µg de selenio/día. Además, se logró una reducción significativa en la incidencia de cáncer de hígado (3,06 %) (34/1,112) en comparación con el placebo (5,98 %) (57/953) durante el curso del estudio mediante la administración de suplementos de selenio (500 µg de selenio como selenita por día durante 3 años) en participantes seleccionados del estudio con antígeno de superficie de hepatitis B positivo (HBsAg positivo) [380, 694, 695]. Un estudio a gran escala en la región Linxian de China también encontró que significativamente menos personas murieron de cáncer después de un régimen de una mezcla de antioxidantes que contenía selenio (50 µg de selenio, vitamina A, vitamina E) [84].

### Estudio de prevención nutricional del cáncer (NPC)

El estudio más importante sobre el efecto preventivo de tumores con selenio, es el estudio Nutritional Prevention of Cancer (NPC), también conocido como "estudio de Clark" [131]: en pacientes con cáncer de piel no melanoma tratado, se encontró que un régimen de sustitución de 200 µg de selenio por día es capaz de reducir significativamente la incidencia total de cáncer y la mortalidad por cáncer (Fig. 31).

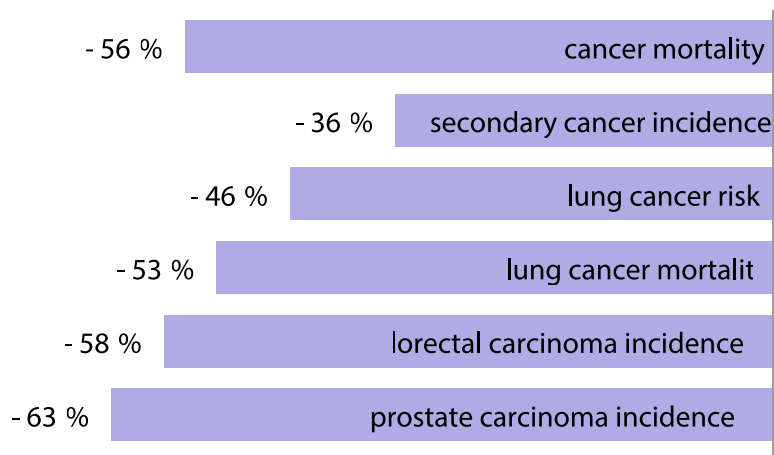


Fig. 31: Secondary cancer incidence in skin cancer patients with selenium supplementation [131]

No se pudo prevenir la aparición de una recaída del cáncer de piel en los participantes del estudio NPC. Esto sugiere que los tumores preexistentes pueden ser influenciados como máximo en su desarrollo y progresión. Sin embargo, se pudo lograr una reducción significativa en la mortalidad por cáncer y la incidencia de cáncer secundario con la suplementación con selenio.

### ¿Existe un estado óptimo de selenio para la prevención del cáncer?

La correlación entre el estado del selenio y el riesgo de cáncer se ha investigado más intensamente con respecto al cáncer de próstata. Uno de los ensayos de prevención más amplios hasta la fecha, el Ensayo de prevención del cáncer de selenio y vitamina E (SELECT), también examinó este tema y tenía como objetivo proporcionar evidencia definitiva de que la suplementación con selenio y/o vitamina E puede reducir la incidencia del cáncer de próstata. Sin embargo, un análisis provisional realizado en septiembre de 2008 no encontró reducción del riesgo para las sustancias en el ensayo. A pesar de las grandes expectativas iniciales para el ensayo, se suspendió a fines de octubre de 2008. Sin embargo, las conclusiones que pueden derivarse de los resultados de SELECT y otros estudios sobre los efectos del selenio para prevenir el cáncer están en línea con los resultados del metaanálisis descrito en la página 85: Los pacientes con un nivel de selenio por debajo del nivel de saturación de selenoproteína P pueden beneficiarse de la suplementación con selenio incluso con respecto al cáncer de próstata (Fig. 32). Los resultados más importantes del estudio sobre los niveles de selenio y el riesgo de cáncer de próstata se resumen en las siguientes páginas.

#### Enfoque: riesgo de cáncer de próstata

#### En Europa: mayor estado de selenio: menor riesgo de cáncer de próstata

En el Estudio de cohorte de los Países Bajos (NLCS), un estudio de seguimiento prospectivo y a largo plazo, el riesgo de cáncer de próstata se redujo en un 63 % y el riesgo de cáncer de próstata de alto grado se redujo en un 70 % ( $p < 0,001$  en cada caso) en el quintil con el estado de selenio más alto [222]. La Fig. 32 presenta los principales hallazgos de los estudios mencionados anteriormente en relación con el estado de referencia del selenio de los grupos de estudio examinados.

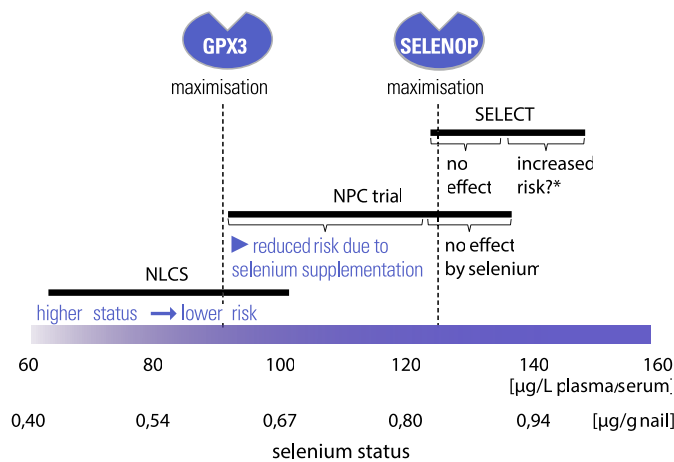


Fig. 32: Baseline selenium levels in the NLCS, the NPC trial, and SELECT and the knowledge gained from these studies concerning prostate cancer risk (modified according to [221]).

\* solo con referencia al brazo de estudio con suplementos de vitamina E simultáneos, no al brazo de estudio con administración de selenio solo [347].

Con base en los datos recopilados hasta la fecha de estudios en modelos humanos y los resultados preclínicos adicionales relacionados con la importancia del suministro de selenio para maximizar la apoptosis de las células prostáticas dañadas y minimizar el riesgo de daño en el ADN, los científicos han concluido que existe una correlación entre los niveles de selenio y el riesgo de cáncer de próstata. En consecuencia, los habitantes de las regiones en las que el suministro de selenio es subóptimo, incluidos muchos países europeos, Nueva Zelanda, Australia, partes de China y Japón, podrían beneficiarse de la suplementación con selenio (Fig. 33).

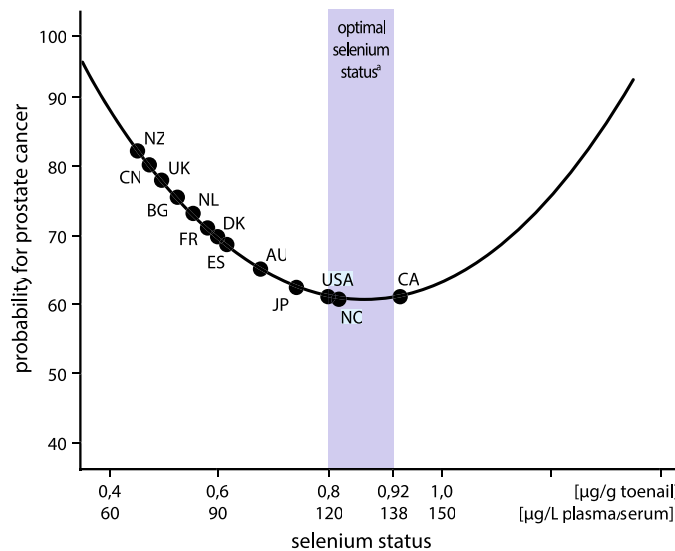


Fig. 33: Relative likelihood of prostate cancer in relation to selenium status (dose-response relationship from preclinical studies supplemented with the selenium status in various countries by way of example) (modified according to [127]).

<sup>a</sup>with regard to prostate cancer ris

La Fig. 33 también revela que el estado óptimo de selenio para la prevención del cáncer de próstata ya se logra en promedio a través de la ingesta diaria de alimentos en los EE. UU., Canadá y Noruega. Por lo general, no es necesaria la optimización de la ingesta de selenio en estos países. Por lo tanto, el resultado nulo del estudio SELECT en realidad corresponde a las expectativas de acuerdo con el conocimiento actual.

Sin embargo, otro estudio de EE. UU. determinó que es posible reducir un riesgo determinado genéticamente de cáncer de próstata avanzado a través de suplementos de selenio dirigidos: en comparación con personas con < 12 alelos de riesgo, se encontró que las personas con  $\geq 12$  alelos de riesgo tenían aproximadamente el doble de un riesgo, mientras que las personas con  $\geq 12$  alelos de riesgo y suplementos de selenio no (odds ratio = 0,99) [391].

La correlación esencialmente inversa entre el suministro de selenio y el riesgo de cáncer de próstata se confirmó nuevamente en un metaanálisis reciente [145].

### Conclusión:

- Diferencias regionales significativas en los suministros de selenio.
- El estado de referencia del selenio de los grupos de estudio debe tenerse en cuenta durante la planificación del estudio, así como durante la interpretación de los datos.
- Las personas con un suministro subóptimo pueden beneficiarse de la suplementación con selenio.

**Cefaselen**®

## **Enfoque: riesgo de cáncer de mama**

### **El estado del selenio está inversamente asociado con el cáncer de mama**

Un suministro deficiente de selenio también se considera un factor de riesgo para el cáncer de mama. Las pacientes con cáncer de mama ya tenían niveles más bajos de selenio en el momento del diagnóstico [54, 519].

Mujeres con susceptibilidad genética en particular, p. gramo. Las portadoras de la mutación BRCA1 y/o las mujeres con ciertos genotipos de GPX1 (CC), GPX4 (TT y CC), SELENOF (Sep15) nGG y con genotipo CC metileno tetrahidrofolato reductasa (MTHFR rs1801133), parecen beneficiarse de un buen suministro de selenio [161, 278, 291, 292, 343, 345, 381, 394].

## **Digresión**

### **Riesgo debido a mutaciones BRCA**

Las acumulaciones familiares de cáncer de mama y de ovario a menudo se correlacionan con mutaciones de la línea germinal del gen supresor de tumores BRCA1. Se supone que el gen BRCA1 desempeña un papel importante en la reparación del ADN y la regulación del ciclo celular. Las mutaciones en el gen se han asociado con un estrés oxidativo elevado, más roturas cromosómicas y un riesgo mucho mayor de desarrollar cáncer de mama [455].

### **Reduzca el riesgo de daños en el ADN con selenito de sodio**

En un estudio piloto de dos fases, los portadores de mutaciones BRCA1 (n = 32) sin cáncer tenían niveles de selenio basales muy bajos (56,7 µg/l de suero) y un riesgo significativamente elevado de rotura cromosómica inducida por bleomicina (linfocitos, in vitro). Después de la suplementación con selenio (276 µg de selenito de sodio durante un promedio de 6 semanas), los niveles de selenio aumentaron a 90,2 µg/L en suero y la susceptibilidad de los linfocitos de los portadores de la mutación BRCA1 a la rotura cromosómica se redujo significativamente (p < 10<sup>-10</sup>) a el nivel de personas sanas sin una mutación genética [345].

En comparación con las mujeres sanas, las portadoras de la mutación BRCA1 acumulan el marcador 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-oxodG) para el daño oxidativo del ADN en el ADN de los leucocitos. Con respecto a este parámetro, una combinación de anexectomía y suplementos de selenio parece proporcionar la mejor protección contra el daño del ADN según los resultados de un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, de Polonia [161].

## **Enfoque: riesgo de cáncer de pulmón**

Un estudio de EE. UU. encontró que la suplementación con selenio a largo plazo resultó en una disminución significativa en la incidencia de cáncer de pulmón y la mortalidad por cáncer de pulmón en pacientes con cáncer de piel no melanoma (Fig. 31). Las personas con una ingesta baja de selenio (< 55 µg/día) y/o niveles bajos de selenio (< 100 µg/L) deberían beneficiarse en particular del efecto protector de una ingesta adicional de selenio. Esto fue revelado por un metaanálisis de 2004 [713] y confirmado 7 años después en otro metaanálisis: Además, la administración de selenio debería ser beneficiosa para la protección contra el cáncer de pulmón, especialmente en personas con un nivel de selenio < 106 µg/L, según este análisis [204]. La administración adicional de selenio en poblaciones con niveles de selenio ≥ 121,6 µg/L podría aumentar potencialmente el riesgo de cáncer de pulmón [204], pero esta tendencia no fue significativa y se identificó en fumadores con un determinado genotipo SELENOF (= Sep15-) [283].

Un estudio sobre pacientes estadounidenses con cáncer de pulmón que en su mayoría ya tenían niveles óptimos de selenio al comienzo del estudio (solo el 1 % de los pacientes tenían valores bajos de selenio) descubrió que, si bien

**Cefaselen**®

la suplementación a largo plazo (200 µg de selenio/día) durante varios años no benefició la tasa de recaídas, confirmó la seguridad de la suplementación con selenio [311].

### **Enfoque: riesgo de cáncer de colon**

#### **Prevención mediante optimización de selenoproteínas**

Para que las células epiteliales del colon puedan responder adecuadamente al estrés microbiológico y oxidativo celular, deben tener un suministro adecuado de selenoproteínas. Como resultado, se supone que el estado de selenoproteína de las células juega un papel decisivo en la determinación del riesgo de daños que pueden dar lugar a la degeneración. Es por eso que los científicos enfatizan la fuerte evidencia de que la baja ingesta de selenio está relacionada con una mayor aparición de adenomas, que se sabe posiblemente resulte en cáncer de colon [418].

Además de las selenoproteínas, los compuestos de selenio de bajo peso molecular también podrían desempeñar un papel importante en la prevención del cáncer de colon. Esto se reveló en un estudio posterior a la administración de selenito de sodio, en el modelo animal [282]. El selenito también suprimió el metabolismo de la glutamina en las células de carcinoma de colon al mejorar la degradación de la enzima clave glutaminasa 1 (GLS1) in vitro y en un modelo animal [708].

#### **Relación inversa: estado de selenio y adenoma colorrectal**

Un análisis secundario de los datos de tres estudios estadounidenses (con un total de 1763 sujetos, principalmente hombres mayores de 60 años) encontró tasas de recaída de adenoma colorrectal significativamente más bajas en el cuartil más alto de selenio (concentración mediana de selenio en plasma: 150 µg/L) que en el grupo con las concentraciones de selenio más bajas (ptrend = 0,006) [285]. Un metaanálisis de los datos de 7 estudios confirmó la correlación inversa entre la concentración de selenio y el riesgo de adenoma [470].

Recomendación: Se recomienda compensar los niveles reducidos de selenio en pacientes con adenomas de colon.

#### **El alto estado de selenio protege contra el cáncer de colon**

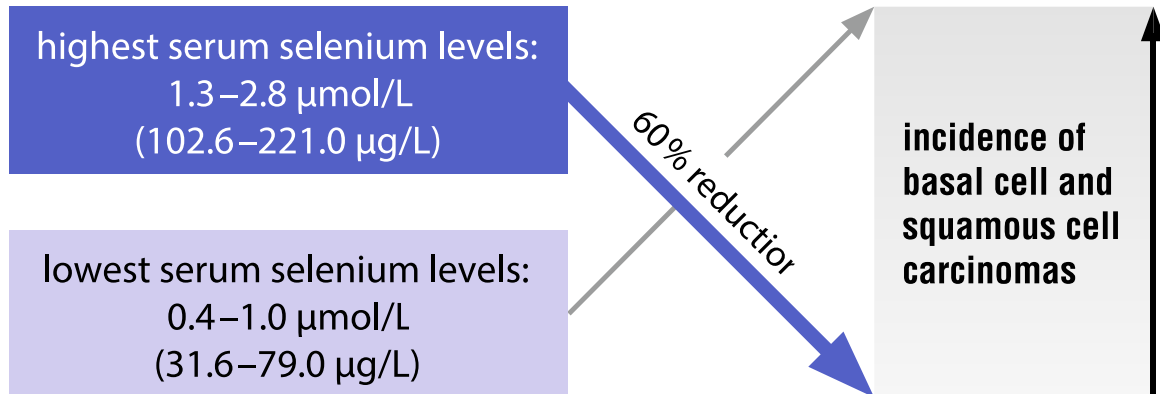
El análisis del Estudio de cáncer de colon de Carolina del Norte (1691 participantes) también reveló la importancia de los niveles séricos de selenio elevados con respecto al riesgo de cáncer de colon: las personas con niveles de selenio > 140 µg/l y también una ingesta elevada de ácido fólico (> 354 µg/ día), tenían la mitad de las probabilidades de tener cáncer de colon [OR = 0,5; IC del 95 % = 0,4; 0,8] [137].

#### **Enfoque: Riesgo de cáncer de piel (carcinoma de células basales y de células escamosas)**

Se determinaron los niveles séricos de selenio, carotenoides y vitamina E en 485 australianos en un estudio prospectivo de 1996 a 2004. Los participantes también se sometieron a un examen histológico para detectar carcinoma de células basales y de células escamosas. Los resultados no sugieren ninguna relación entre los niveles séricos de carotenoides y/o vitamina E y el desarrollo de cáncer de piel, pero sí revelan una fuerte correlación inversa entre los niveles séricos de selenio y el desarrollo de carcinoma de células basales y/o de células escamosas (Fig. 34).

**Cefaselen**®

High serum selenium levels are associated with a 60% reduction of the skin tumour incidence



- Fig. 34: Selenium status and incidence of basal cell and squamous cell carcinoma among Australians [648].

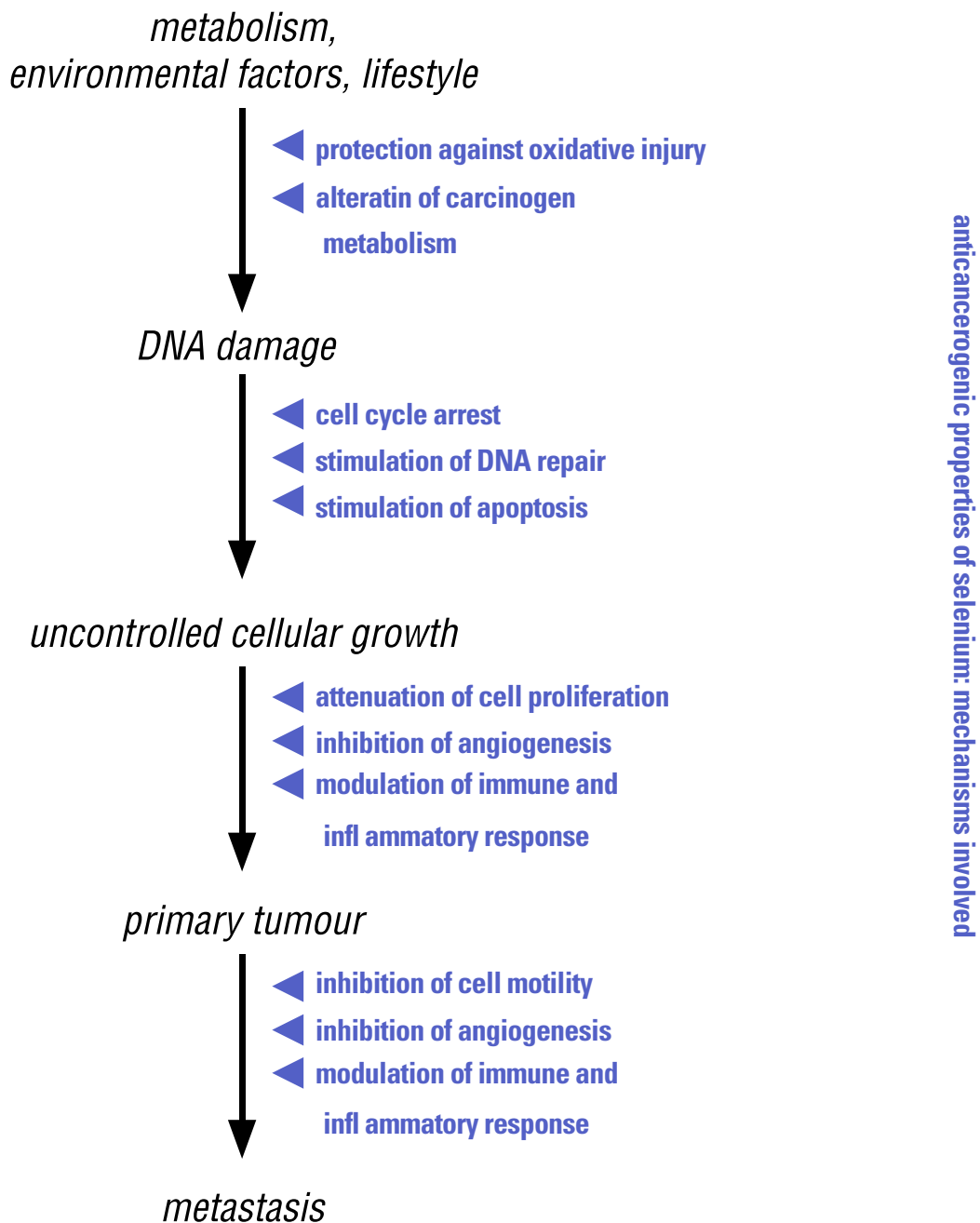
El efecto protector del selenio contra el cáncer de piel inducido por UV se ha demostrado en modelos animales [482]. Las selenoproteínas antioxidantes pueden reducir el estrés oxidativo del ADN relacionado con los rayos UV. Por lo tanto, el selenio tiene efectos antimutagénicos y anticancerígenos.

### Digresión

#### Efectos del selenio en la prevención de tumores: mecanismos discutidos

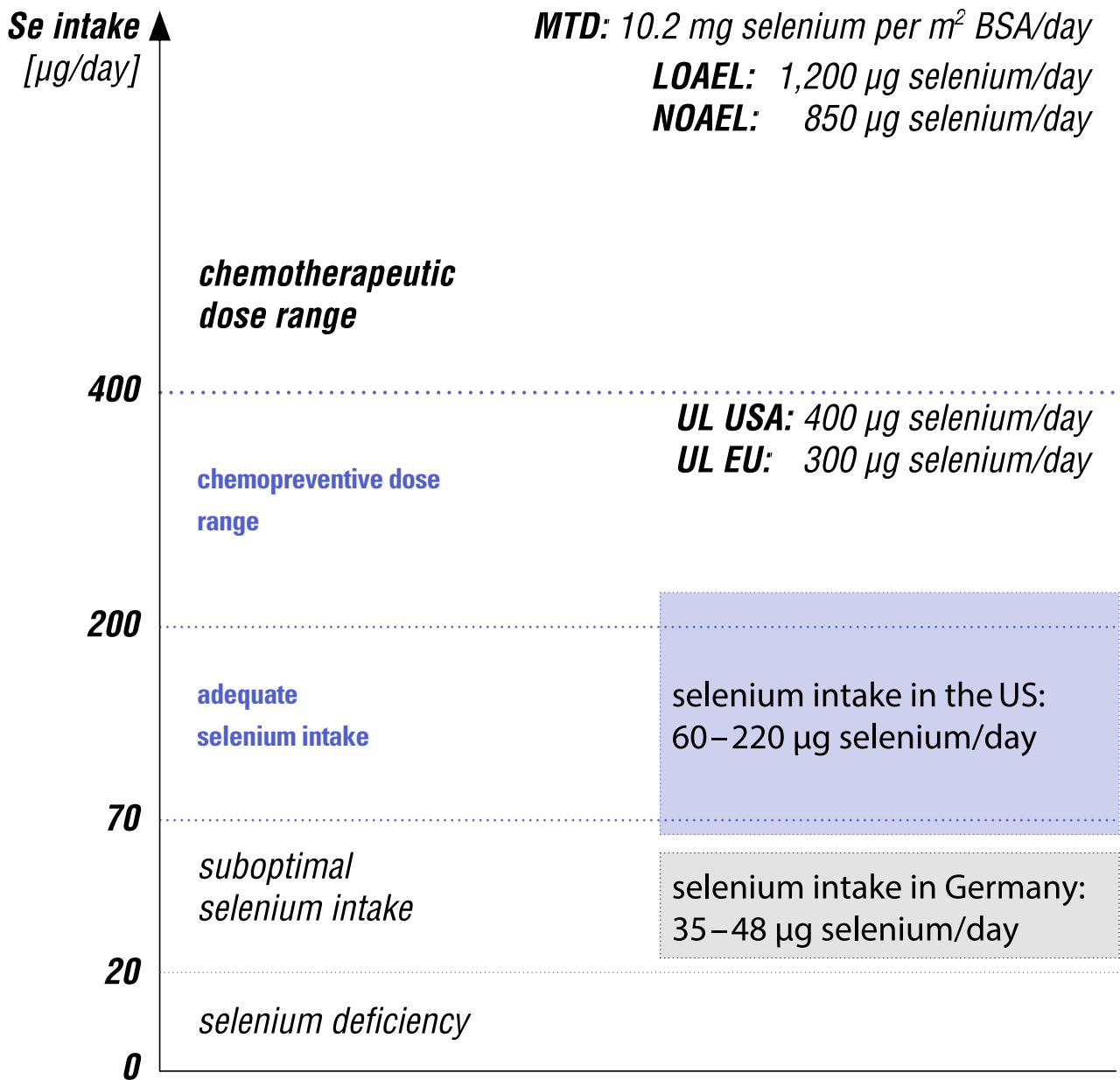
Como puede verse en la Fig. 35, actualmente se supone que varios mecanismos están involucrados en el “efecto anticancerígeno” de este oligoelemento.





■ **Fig. 35:** *Mechanisms involved in the anticancerogenic effects of selenium (modified according to [678]).*

Según los conocimientos actuales, las cantidades de ingesta de selenio consideradas quimiopreventivas están por encima de las cantidades de ingesta consideradas adecuadas para la saturación de selenoproteínas (Fig. 36).



■ **Fig. 36:** Selenium intake, chemopreventive and chemotherapeutic dose range [91, 133, 164, 167, 280, 469, 658].

## Resumen

Los niveles óptimos de selenio se han asociado con un menor riesgo de cáncer y una menor mortalidad por cáncer.

### **Beneficios de la ingesta adicional de selenito de sodio para la prevención del cáncer**

- Compensación por deficiencia de selenio
- Inducción de selenoproteínas (GPX, TXNRD, DIO, SELENOP, etc.)
- Reducción del estrés oxidativo y del daño oxidativo
- Reducción de las reacciones inflamatorias
- Inmunocompetencia mejorada para la destrucción de células cancerosas
- Reducción del riesgo de cáncer (enfermedades tumorales primarias y secundarias)

### **2.2.2. FOCO: TIROIDES**

#### **La tiroides es el órgano más rico en selenio.**

La tiroides se encuentra entre los órganos con mayores requerimientos de selenio y mayor contenido relativo de selenio. A través de la producción de hormonas tiroideas, controla numerosos procesos metabólicos vitales y funciones corporales, como el metabolismo energético y la remodelación ósea, las funciones del sistema cardiovascular, las funciones digestivas, el crecimiento del cabello y la piel, el estado mental, la reproducción, etc. Las hormonas tiroideas se activan y desactivan en los tejidos intratiroideos y extratiroideos por enzimas dependientes de selenio, las desyodasas.

#### **El selenio es importante para la función y protección de la tiroides**

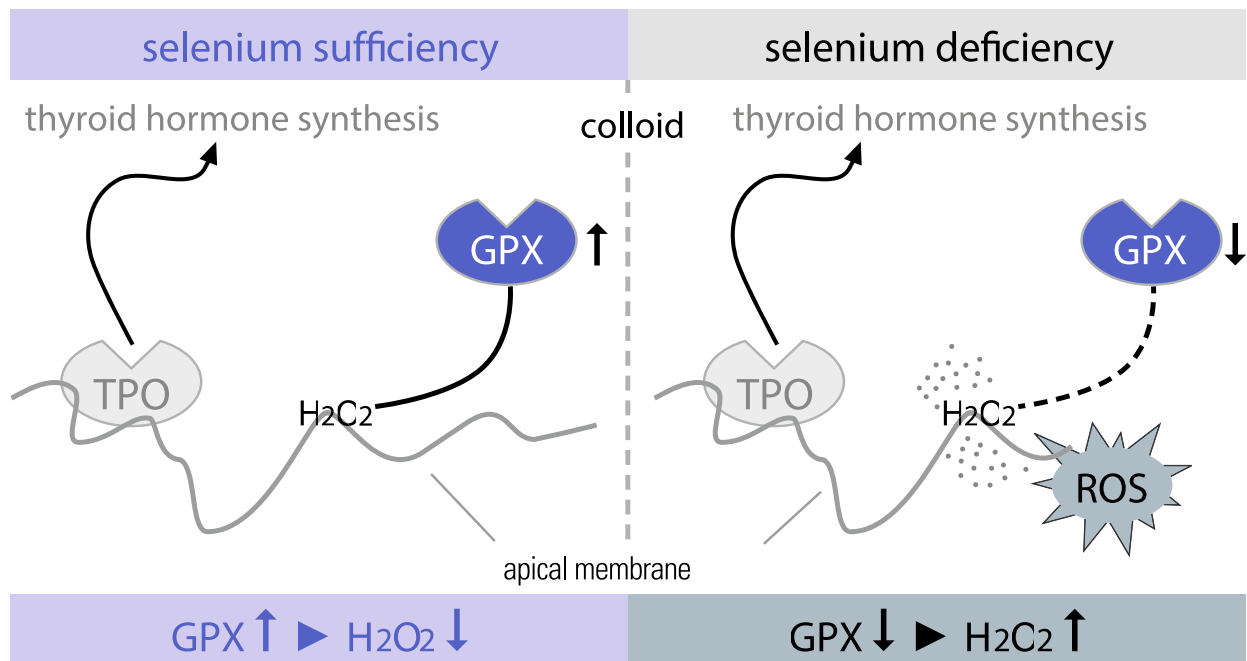
- Síntesis y metabolismo de las hormonas tiroideas
- Protección del tejido tiroideo frente al estrés oxidativo, en particular neutralización del exceso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Fig. 37)

**Se requiere un suministro adecuado, por ejemplo óptimo, de selenio para una tiroides sana y funcional en todas las etapas de la vida [338]. Sin embargo, el suministro general de selenio no es óptimo en Alemania.**

#### **Protección del tejido tiroideo frente al estrés oxidativo**

Para producir la hormona tiroidea, la tiroides genera continuamente grandes cantidades de peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), un sustrato de la proteína de membrana de la peroxidasa tiroidea (TPO). Los sistemas de protección antioxidante en la tiroides, incluidas las selenoproteínas como GPX (Fig. 37), son necesarios para compensar esta citotoxina. Si fallan, p. gramo. debido a una deficiencia de selenio, el exceso de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ya no se puede neutralizar adecuadamente. El aumento del estrés oxidativo puede proporcionar condiciones favorables para el desarrollo de una inflamación de la tiroides. A medida que aumenta la destrucción de los tirocitos, por ejemplo debido a la apoptosis y la necrosis mediadas por el sistema inmunitario, pueden producirse efectos negativos en el suministro de hormonas tiroideas.

**Cefaselen<sup>®</sup>**



■ Fig. 37: Selenium status and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> concentration in the thyroid (modified according to [156])

## Digestión

El desarrollo de un trastorno de la tiroides depende de muchos factores, incluido el suministro del selenio, un oligoelemento esencial. Una vez que se altera el equilibrio en la tiroides, se pueden desarrollar diferentes patologías que también pueden ocurrir en combinación:

- La tiroides produce muy poca hormona tiroidea (hipotiroidismo) o demasiada hormona tiroidea (hipertiroidismo)
- La tiroides está agrandada (bocio)
- La tiroides es más pequeña (atrofia)
- Se desarrolla una inflamación (tiroiditis) que puede destruir las células tiroideas
- Pueden ocurrir cambios tisulares similares a bultos (nódulos fríos/calientes)
- En el caso de inflamaciones tiroideas autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis posparto, enfermedad de Graves, orbitopatía de Graves), el organismo produce anticuerpos contra sus propias estructuras del organismo. Esto puede resultar en la destrucción de las propias células del cuerpo y daños en los tejidos.

A menudo no es fácil diagnosticar los trastornos de la tiroides. Pueden ocurrir de pocos a muchos síntomas simultáneamente (por ejemplo, problemas cardiovasculares, cambios de peso, fatiga, problemas de concentración, trastornos digestivos, apatía, aumento de la fatigabilidad, pérdida de cabello, dolor muscular y articular) que por sí solos pueden no considerarse una enfermedad o también pueden indicar a otras enfermedades.

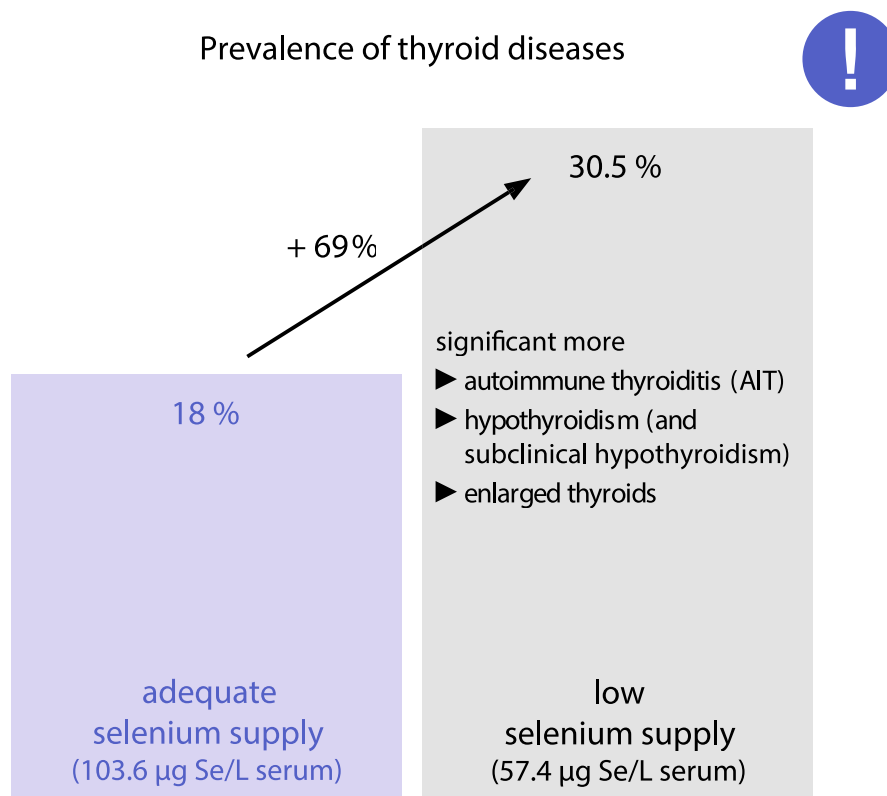
**Cefaselen**<sup>®</sup>

## Niveles bajos de selenio: más enfermedades de la tiroides

Un aporte adecuado de selenio es un factor decisivo para el mantenimiento de la función tiroidea y contribuye considerablemente a la prevención de trastornos tiroideos. El estado de selenio subóptimo se asocia con la aparición de agrandamiento de la tiroides [47, 95, 317, 331, 509] (que también tiende a ocurrir con múltiples nódulos [509]), cáncer de tiroides [229, 293, 573], hipotiroidismo y tiroides autoinmune. enfermedades. Esto se encontró recientemente en un estudio a gran escala con 6152 participantes en dos regiones de la provincia de Shaanxi en China, que difieren solo con respecto al suministro regional de selenio (Fig. 38).

### Sistema inmunológico a menudo involucrado: tiroiditis autoinmune (AIT)

Una enfermedad autoinmune de la tiroides (AIT) se acompaña de infiltración del tejido con células inmunes autorreactivas y la producción de autoanticuerpos contra el tejido tiroideo. El estrés oxidativo intratiroideo se considera un mecanismo patogénico importante. Como resultado, la deficiencia de selenio a menudo se menciona como un factor de riesgo para las enfermedades tiroideas autoinmunes. La incidencia de trastornos autoinmunes crónicos de la tiroides (tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves) ha aumentado considerablemente en los últimos años, afectando hasta al 5 % de la población general [545].



■ Fig. 38: Higher risk of thyroid diseases with poor supply of selenium [679].

La tiroiditis de Hashimoto es una inflamación de la tiroides que se acompaña de la producción de anticuerpos contra las proteínas tiroideas del propio cuerpo, p. ej. peroxidasa tiroidea (TPO-Ab) o tiroglobulina (Tg-Ab). Puede progresar sin síntomas o con hipotiroidismo de gravedad variable. Terapéuticamente, puede ser posible preservar el órgano en su función y retrasar los procesos inmunitarios destructivos mediante la sustitución temprana con hormonas tiroideas y selenio. La sustitución de selenio puede considerarse una medida terapéutica fisiopatológicamente razonable en pacientes con AIT y actualmente constituye el único enfoque terapéutico potencialmente causal en pacientes con una tiroides que aún funciona adecuadamente [211, 264].

Por el contrario, la enfermedad de Graves se asocia con hipertiroidismo. El cuerpo produce anticuerpos específicos del receptor de TSH (TR-Ab) que estimulan la tiroides para aumentar la producción de hormona tiroidea. Es probable que el estrés oxidativo desempeñe un papel importante en la patogenia de la enfermedad de Graves [701]. Además, la hiperfunción inducida por la enfermedad da como resultado un metabolismo basal elevado, por ejemplo, un mayor consumo de oxígeno asociado con un mayor estrés oxidativo en los tejidos [656]. No es de extrañar que los estudios clínicos con pacientes con enfermedad de Graves también hayan podido lograr efectos positivos en la progresión de la enfermedad con la administración dirigida de selenio.

### **La deficiencia combinada de selenio/yodo podría contribuir al desarrollo de una AIT en vegetarianos**

Gartner et al. estudiaron hasta qué punto existe una correlación entre los niveles de selenio en plasma y la eliminación de yodo en vegetarianos, veganos y la prevalencia de AIT. Como era de esperar, no solo la eliminación de yodo sino también los niveles de selenio en plasma fueron significativamente más bajos en los vegetarianos (en promedio 69 µg/L) y los veganos (57 µg/L) que en el grupo de control omnívoro (83 µg/L). La prevalencia de AIT fue del 10 % en omnívoros, del 14 % en vegetarianos y del 16 % en veganos. Por lo tanto, los autores recomiendan suplementos de selenio y yodo para vegetarianos y veganos [214].

### **Suministro deficiente de selenio: también un factor de riesgo para el cáncer de tiroides**

Un nivel bajo de selenio en plasma se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de tiroides [229, 293]:  
A niveles de selenio >126 µg/L, el riesgo relativo en el grupo de control y de pacientes con cáncer fue el mismo 4,8 años después de la extracción de la muestra de sangre. En el grupo con un nivel de selenio en plasma de 95 a 126 µg/L, el riesgo de cáncer de tiroides fue 7,2 veces mayor y en el grupo con los niveles de selenio más bajos (< 95 µg/L) este riesgo fue 15,8 veces mayor [293].

Los exámenes del tejido tiroideo de pacientes a los que se les había extirpado la tiroides debido a un bocio multinodular sugieren una correlación entre la tiroiditis de Hashimoto y el desarrollo de cáncer de tiroides [243]. Como resultado, los pacientes con tiroiditis de Hashimoto también deben ser monitoreados para detectar el desarrollo de cáncer.

**Cefaselen**<sup>®</sup>

### 2.2.3. FOCO: INTESTINO

#### **Impactos de un suministro subóptimo de selenio**

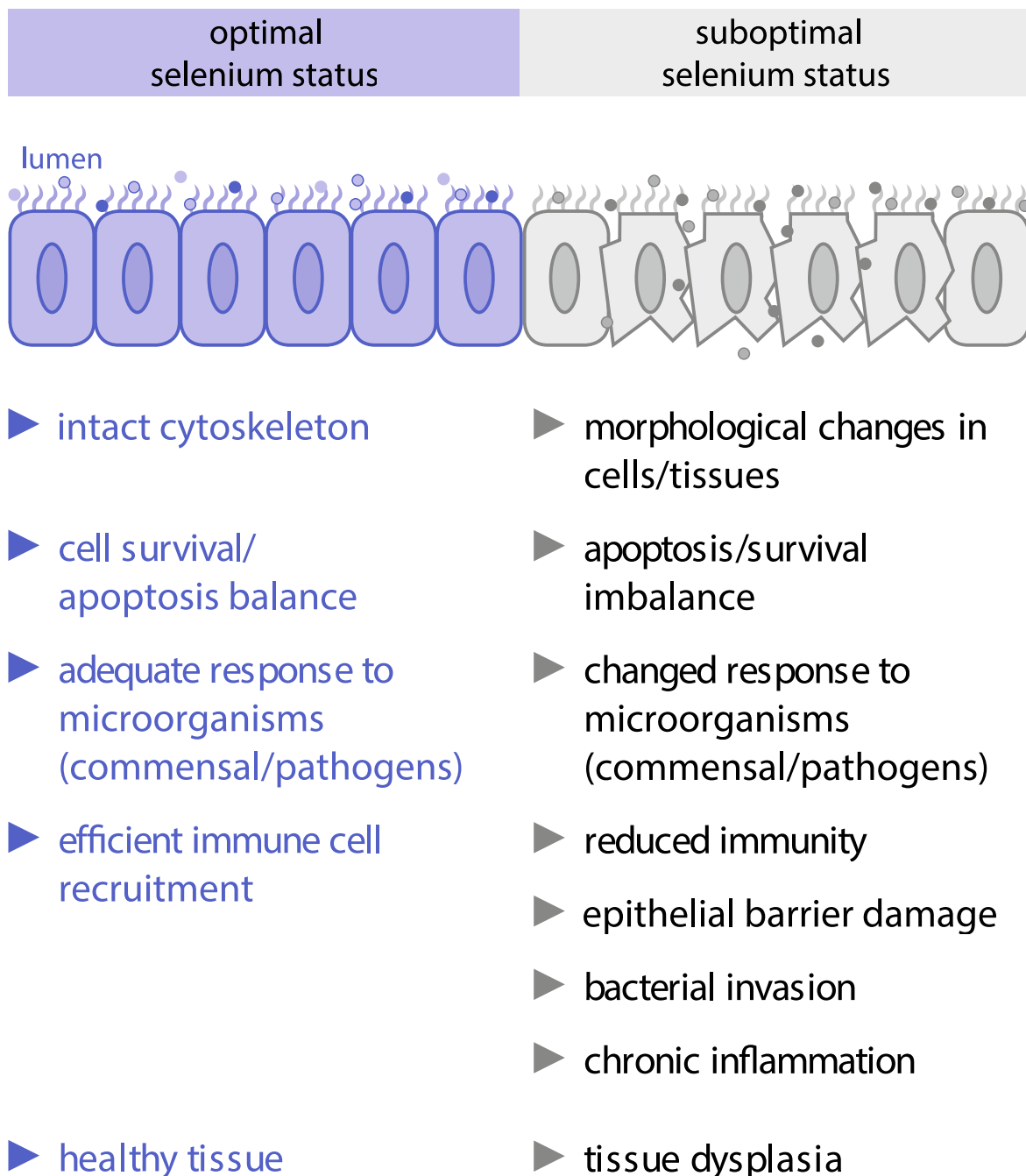
Las tecnologías de transcriptómica y proteómica se combinaron en un estudio actual para examinar los impactos de un suministro deficiente de selenio en las vías de señalización y los procesos metabólicos en las biopsias rectales de pacientes sanos [419]. Los niveles de selenio en el grupo con suministro óptimo promediaron 113 µg/L de plasma, mientras que los niveles en el grupo con suministro subóptimo promediaron 68 µg/L. Los cambios en la respuesta inmune y la remodelación del citoesqueleto, que se han asociado con un riesgo elevado de cáncer colorrectal, fueron detectables en el grupo con un estado de selenio subóptimo. La figura 39 contrasta los hallazgos más importantes de este complejo estudio.

Estudios preclínicos han encontrado que una reducción en los niveles de SELENOP en el epitelio intestinal puede exacerbar la carcinogénesis inflamatoria [63].

#### **Suplementos de selenio para reducir el riesgo de cáncer de colon**

El estado del selenio debe controlarse de cerca en pacientes con adenomas de colon o enfermedad intestinal inflamatoria crónica. El estudio de NPC encontró que el riesgo de cáncer de colon puede reducirse mediante la suplementación de selenio dirigida.

**Cefaselen**<sup>®</sup>



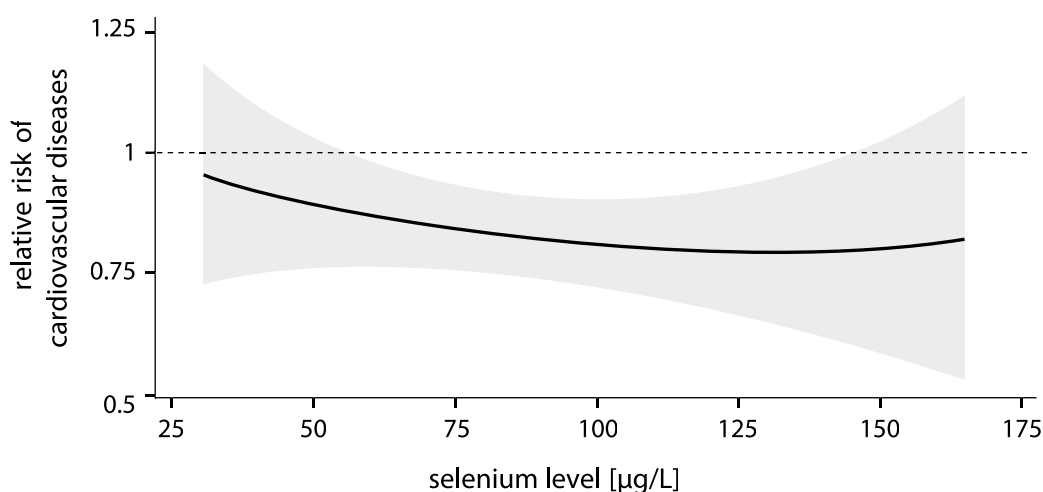
■ Fig. 39: Selenium supply and intestinal health (modified according to [351, 419]).



## 2.2.4. FOCO: ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

### Ingesta baja de selenio: riesgo elevado

Los estudios observacionales prospectivos que abarcan más de tres décadas muestran una correlación entre el suministro bajo de selenio y el riesgo elevado de enfermedad cardiovascular. De acuerdo con el conocimiento actual, existe un beneficio significativo basado en la mejora del estado del selenio (suero, plasma y glóbulos rojos) dentro del rango aproximado de 55 y 145  $\mu\text{g/L}$  (Fig. 40) [385, 705].



■ Fig. 40: Higher selenium levels associated with lower risk of cardiovascular disease – meta-analysis of prospective studies (modified according [705]).

### Reducción del riesgo a través de la suplementación dirigida

Un estudio sueco encontró que los sujetos de estudio de edad avanzada con un nivel inicial de selenio de  $\leq 85 \mu\text{g/L}$  se beneficiaron significativamente de la suplementación (200  $\mu\text{g}$  de selenio y 200 mg de coenzima Q10 por día durante 4 años): según este análisis, la reducción absoluta del riesgo de la mortalidad cardiovascular fue del 12 % con niveles basales de selenio  $< 65 \mu\text{g/L}$  y del 8 % con niveles basales de selenio  $\leq 85 \mu\text{g/L}$ . Por el contrario, se encontró que la mortalidad cardiovascular era mayor en el grupo placebo en sujetos con niveles más bajos de selenio: 24 % con  $< 65 \mu\text{g Se/L}$  de suero en comparación con 13 % con  $> 85 \mu\text{g Se/L}$  de suero ( $p = 0,04$ ) [14]. Se puede obtener evidencia adicional de los efectos positivos del selenio en el sistema cardiovascular del estudio SPRINT, por ejemplo: Las mujeres con un suministro más bajo de selenio tienen un mayor riesgo de preeclampsia y/o presión arterial alta durante el embarazo. Este riesgo pudo reducirse significativamente mediante la suplementación.

**Cefaselen**<sup>®</sup>

En los sujetos del estudio con un suministro inicial de selenio que era bueno u óptimo, como en los dos estudios estadounidenses a gran escala, NPC y SELECT (Fig. 32), no se pudieron observar efectos significativos de la suplementación con selenio sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular [383, 610].

### Selenio y prevención de la arteriosclerosis

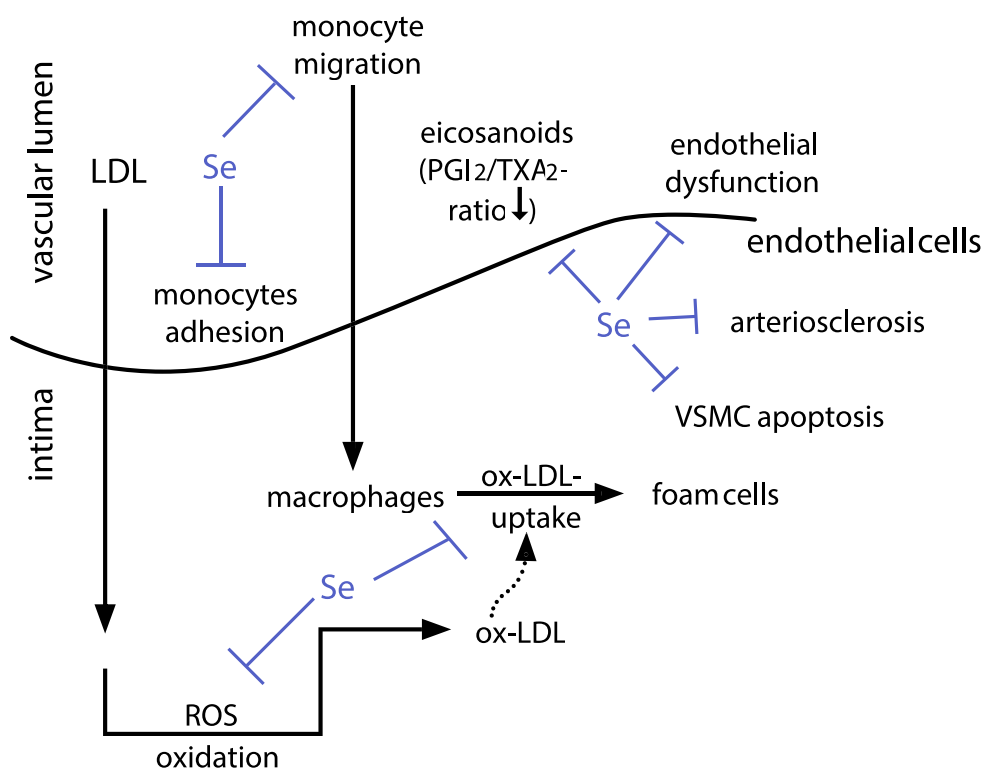
El selenio y las selenoproteínas contribuyen a la prevención de la arteriosclerosis de diversas formas (fig. 41).

La arteriosclerosis implica un estrechamiento y endurecimiento de las arterias debido a placas en las paredes vasculares. Se supone que la patogénesis de la arteriosclerosis se desencadena por daño endotelial (lesiones). En la formación de placas arterioescleróticas, la LDL oxidada (ox-LDL) se considera especialmente patógena.

Los mecanismos discutidos sobre el efecto profiláctico de un suministro adecuado de selenio con respecto a la arteriosclerosis incluyen la participación del selenio y las selenoproteínas en:

inhibición de

- Oxidación de LDL inducida por ROS
- migración y adhesión de monocitos
- Metabolismo anómalo de los eicosanoides
- Disfunción endotelial
- Apoptosis de las células del músculo liso vascular (CMLV) y calcificación vascular.



■ Fig. 41: Selenio effects in arteriosclerosis prevention (modified accord to [385]).

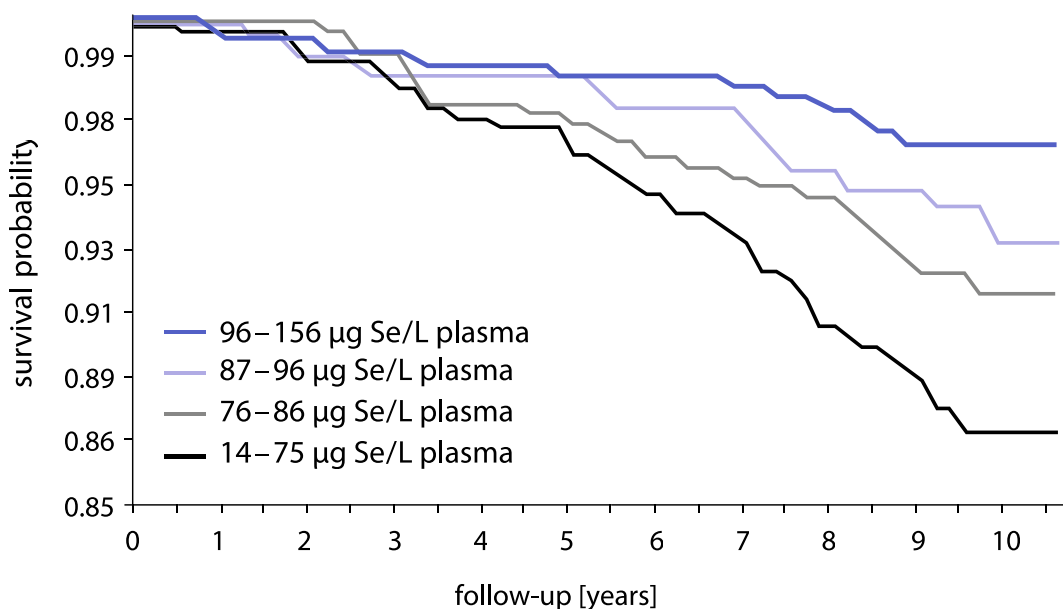
- Reducción de los niveles de selenio asociados a enfermedades cardiovasculares.
- La ingesta adecuada de selenio puede proteger contra enfermedades cardiovasculares.

### 2.3. ESTADO DEL SELENIO Y RIESGO DE MORTALIDAD

#### El riesgo de mortalidad por todas las causas aumentó con el estado bajo de selenio

El grupo de ancianos suecos en un estudio observacional prospectivo tenía un estado de selenio relativamente bajo (en promedio, 67  $\mu\text{g}$  de selenio/L de suero). Las personas con selenio sérico en el cuartil más bajo ( $< 57,2 \mu\text{g/L}$ ) tenían un 43 % y un 56 % más de riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas, respectivamente [16].

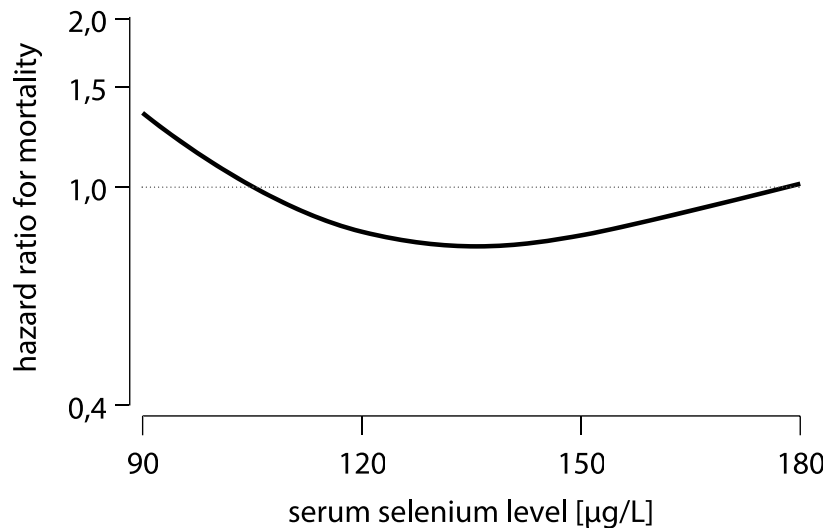
El análisis del estudio francés EVA también confirmó que un estado de selenio por encima del promedio se asocia con una mortalidad subsiguiente significativamente menor en personas de edad avanzada (Fig. 42).



■ Fig. 42: Survival distributions in elderly subjects of the EVA study (France) based on baseline selenium supply (modified according to [10]).

#### Menor riesgo de mortalidad con un suministro óptimo de selenio

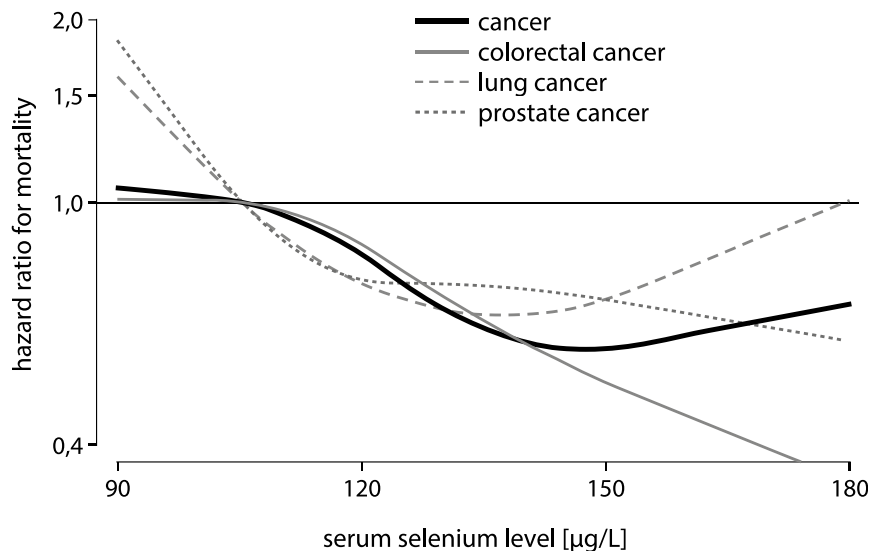
La relación dosis-respuesta entre los niveles séricos de selenio y el riesgo de mortalidad muestra: El riesgo relativo de mortalidad es el más bajo dentro del rango de un suministro óptimo de selenio (Fig. 43).



■ Fig. 43: Relationship between serum selenium level and mortality (modified according to [82]).

### Mayores niveles de selenio, menor mortalidad por cáncer

Los autores del análisis del estudio EVA especulan que la asociación observada podría basarse en particular en la mortalidad por cáncer. Esta asociación no es nueva y fue descrita por Schrauzer et al., en la década de 1970 [556]. Los análisis de la relación entre el nivel de selenio y la mortalidad por cáncer subsiguiente doce años después de la finalización del estudio US NHANES III encontraron el menor riesgo de mortalidad por cáncer y formas comunes de cáncer, como el cáncer colorrectal, de pulmón y de próstata, en el nivel óptimo de selenio. rango de nivel (Fig. 44).



■ Fig. 44: Cancer mortality risk in relation to serum selenium level [82].

**Cefaselen**<sup>®</sup>

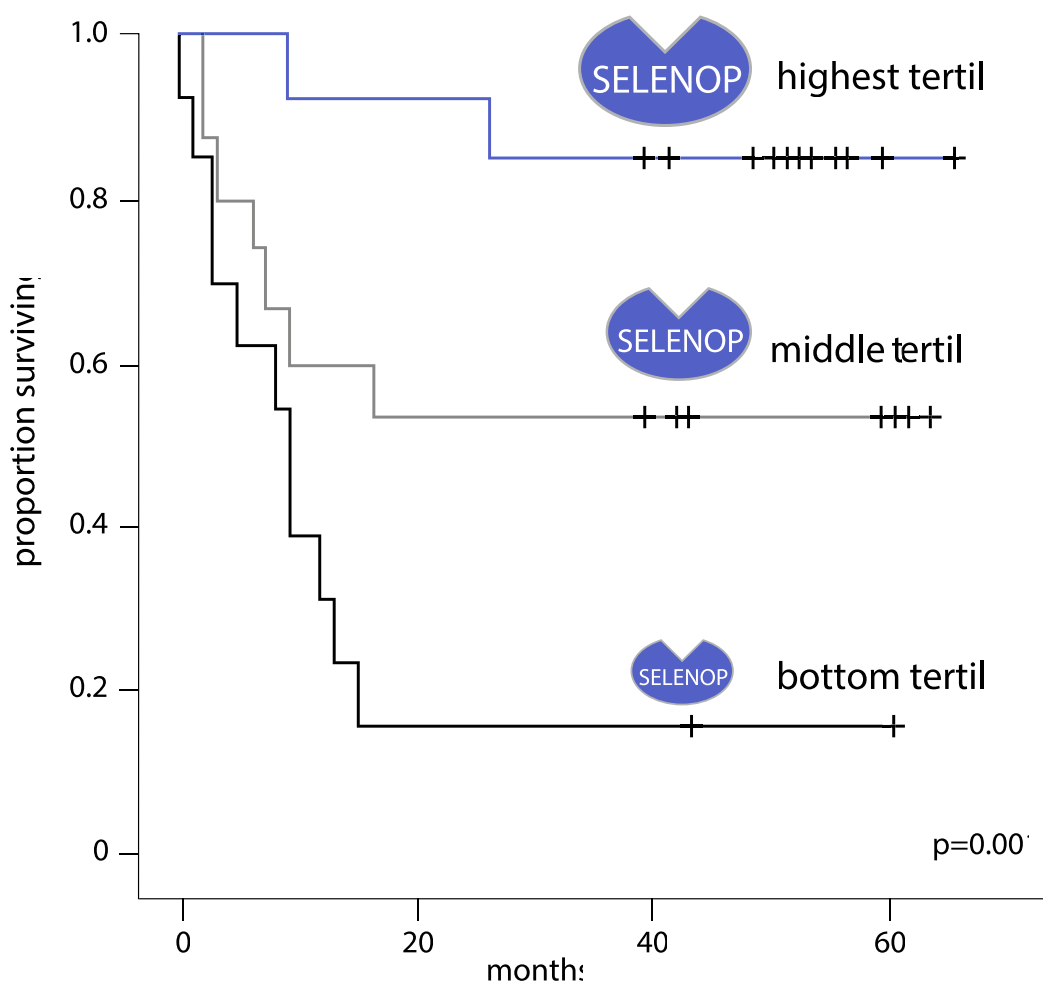
Un metanálisis de 2016 incluso encontró una correlación inversa entre el suministro de selenio y la mortalidad por cáncer en pacientes con cáncer de estómago [233].

### Diagnóstico de cáncer: mejor pronóstico con un buen aporte de selenio

Las concentraciones más altas de selenoproteína P en el momento del diagnóstico se asociaron con un mejor pronóstico de supervivencia en pacientes con carcinoma de células renales (Fig. 45). Los niveles más altos de selenio también tuvieron un efecto beneficioso sobre el pronóstico de las personas con linfoma no Hodgkin agresivo [364].

### Mortalidad inversamente asociada con la ingesta de selenio en pacientes con cáncer

Un estudio en Suecia con 3146 pacientes con cáncer de mama también confirmó que la ingesta de selenio antes del diagnóstico estaba inversamente asociada con la mortalidad general y la mortalidad por cáncer de los pacientes afectados [251].



■ Fig. 45: Survival of patients with renal cell carcinoma in relation to selenoprotein P concentration (modified according to [422]).

### 3. GRUPOS DE RIESGO DE DEFICIENCIA DE SELENIO

#### Riesgo dietético

Los niveles bajos de selenio en plasma pueden tener varias causas:

La ingesta de selenio en la dieta es de importancia central para nuestro suministro de selenio. Cuando se compara internacionalmente, el contenido de selenio de los alimentos y la ingesta de selenio es considerablemente bajo, por ejemplo, en muchos países europeos. Garantizar un suministro óptimo de selenio basado únicamente en la dieta es un desafío en estos países. Los grupos en riesgo de una deficiencia dietética incluyen, por ejemplo, vegetarianos o veganos estrictos, personas que sufren de desnutrición o mala nutrición, así como pacientes con dietas especiales (por ejemplo, pacientes con PKU) o pacientes que reciben nutrición parenteral.

#### Riesgo por pérdidas

Además, el aumento de las pérdidas, como sucede con la diarrea persistente, sangrado abundante (hipermenorrea), lactancia prolongada, terapia con diuréticos o daño renal con proteinuria, puede resultar en una deficiencia de selenio.

potential consequences of a selenium deficiency	▶ selenium effects
▶ oxidative stress ↑ ▶ cell protection ↓  ▶ virulence ↑  ▶ immunocompetence ↓  ▶ inflammation ↑	▶ antioxidant effects ▶ protection of cells and cell components against oxidative stress  ▶ antiviral effects  ▶ strengthening of the immune system  ▶ anti-inflammatory effects
▶ optimal selenium status: 101–139 µg/L plasma/serum or 121–168 µg/L whole blood	

**Cefaselen**®

## Riesgo descrito/grupos de pacientes con niveles bajos de selenio

Se han identificado niveles de selenio significativamente más bajos en numerosos grupos de estudio de pacientes, especialmente en pacientes con enfermedades crónicas e inflamatorias. Estos incluyen: numerosas enfermedades de cáncer, diversas enfermedades de la tiroides, enfermedad intestinal inflamatoria crónica, enfermedades infecciosas y muchas más.

**Una descripción general de los grupos descritos en riesgo por deficiencia de selenio se proporciona a continuación:**

### Grupos de riesgo descritos de un vistazo

Niveles de selenio a menudo bajos en personas/pacientes con:

- Cáncer (por ejemplo, próstata, mama, pulmón, colon, laringe, páncreas, hígado, cuello uterino) [52, 92, 258, 290, 307, 324, 325, 332, 372, 373, 393, 422, 562, 575, 706 ] y/o en terapia contra el cáncer [199, 319, 653, 702]
- Trastornos de la tiroides (p. ej., tiroiditis de Hashimoto, hashitoxicosis, enfermedad de Graves, orbitopatía de Graves, bocio) [32, 96, 171, 177, 322, 346, 438, 509]
- Enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa) [28, 116, 218, 219, 463, 668]
- Adenoma colorrectal [192, 470]
- Amigdalitis crónica [426]
- Estomatitis aftosa recurrente [472]
- Enfermedades infecciosas (por ejemplo, hepatitis, VIH/SIDA, tuberculosis, gusanos (helminetos, equinococo)) [34, 76, 128, 160, 320, 378, 436, 572, 645]
- Neoplasia intraepitelial cervical (NIC) [325]
- Mujeres embarazadas (especialmente con aborto espontáneo recurrente, hipertiroidismo, diabetes gestacional, preeclampsia) [32, 44, 223, 249, 682]
- Diabetes mellitus [465, 471, 564, 641]
- Enfermedad renal crónica/diálisis [53, 231, 232, 630]
- Síndrome nefrótico idiopático [637]
- Asma [194, 247, 431, 606]
- Dermatitis atópica [344, 508]
- Alergia alimentaria [302]
- Artritis reumatoide [537, 693]
- Síndrome de ovario poliquístico [140]
- Obesidad (CAVE: también después de una cirugía bariátrica) [13, 51, 81, 478]
- Enfermedades hepáticas crónicas/cirrosis [76, 132, 320, 448, 532]
- Pancreatitis [650, 670]
- Nutrición incorrecta o insuficiente
- Fenilcetonuria (PKU) [143, 182, 499]
- Mala digestión/malabsorción
- Nutrición parenteral a largo plazo [645]
- Fibrosis quística/síndrome de Shwachman-Diamond [425, 490]
- Síndrome de Down [298]
- Enfermedad crítica, como SIRS, sepsis, quemaduras graves o reanimación cardiopulmonar [38, 193, 651]
- Trastornos neurológicos, como epilepsia, deterioro cognitivo (leve) y enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), esclerosis múltiple (EM) [43, 215, 466, 473, 487, 522, 534, 588]
- Convulsión febril [5, 536]
- Trastornos del espectro autista [361, 583]
- Trastornos psicológicos, como esquizofrenia/trastorno bipolar/anorexia nerviosa [33, 110, 130, 138, 387, 447]
- Ingesta de ciertos medicamentos/abuso de drogas (por ejemplo, anticonceptivos; anticonvulsivantes clásicos como carbamazepina, ácido valproico, alcohol, tabaco, cocaína) [12, 390, 475, 489, 703]
- Insuficiencia cardíaca crónica/infarto de miocardio [6, 163, 542]
- Procedimientos quirúrgicos [396, 607]
- Alopecia areata [296]
- Psoriasis [299, 424]
- Discapacidad física, baja masa muscular (personas mayores) [124, 625, 691]
- Dieta vegetariana o vegana [173, 214]

**Cefaselen**®

# Cefaselen<sup>®</sup>



REFERENCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS



[www.eurostaga.com](http://www.eurostaga.com)

**EUROSTAGA<sup>®</sup>**  
CORPORACIÓN FARMACÉUTICA

**SELENIO**  
*que da vida*