

REVISION BIBLIOGRAFICA

Selenio: metabolismo y suplementación en el paciente crítico

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA
ISSN 0124-4108 Vol. 9 No. 2 Julio-Diciembre de 2007
Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia págs. 167-180

Artículo recibido: 18 de octubre de 2007
Aceptado: 5 de diciembre de 2007

Adriana Giraldo Villa

ND

Universidad de Antioquia

agiraldov@pijaos.udea.edu.co

Resumen

El enfermo crítico es especialmente susceptible a déficit de nutrientes, puesto que la condición hipermetabólica del mismo, activa una serie de procesos que llevan a la disminución plasmática de ciertos nutrientes y a un aumento de los requerimientos nutricionales, los cuales muchas veces, no se cubren con el aporte de la nutrición estándar suministrada. Uno de los nutrientes cuya concentración se ve disminuida, es el selenio, un importante elemento traza, indispensable para la formación de las selenoproteínas que son compuestos responsables de una potente acción antioxidante en el organismo.

El presente artículo de revisión, señala que para lograr aumentar los niveles de selenio, la suplementación de este nutriente ha sido considerada en múltiples ensayos clínicos cuyo objetivo ha sido indagar el rol y eficacia del selenio en patologías como sepsis, quemaduras y trauma. Hasta el momento, las investigaciones no han sido suficientes para responder interrogantes como la cantidad y tiempo de duración requeridas en la suplementación, lo cual señala que la evidencia no es aún suficiente para la práctica de la suplementación con selenio en este tipo de pacientes.

Palabras clave: paciente crítico, suplementación, selenio, antioxidantes, estrés oxidativo, glutatión peroxidasa.

Selenium: metabolism and supplementation in critical illness

Abstract

Critical patients are especially vulnerable to deficit of nutrients, because of the hyper metabolic condition, activates some catabolic processes that lead patients to have low plasmatic levels of specific nutrients and increased requirements of them, which, cannot be meet with formulas of standard nutrition. One of the nutrients affected is selenium, indispensable to the formation of selenoproteins that are essential to the function of reducing enzymes such as glutathione peroxidase and is needed to stimulate antioxidant functions.

This review summarizes some studies and clinical trials about the use of selenium supplement to increase plasma levels that could improve health parameters in patients with sepsis, burn and trauma. But until now the components in selenium that improve metabolic functions and the mechanisms by which selenium exert immune an antioxidant effects are still far from fully understood. To confirm the scientific basis of the selenium supplementation, there is a need to keep on systematizing newly obtained scientific data on selenium.

Key words: critical patient, supplementation, selenium, antioxidants, oxidative stress, glutathione peroxidase.

INTRODUCCIÓN

Actualmente diversos investigadores y profesionales en nutrición clínica, estudian y analizan estrategias para mejorar la calidad de vida del paciente crítico. La suplementación de selenio ha sido señalada por algunos estudios clínicos como una forma eficaz para disminuir la morbilidad, mortalidad, el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos y otras complicaciones que se asocian al estrés oxidativo, al hipermetabolismo y demás procesos característicos de la enfermedad crítica (1).

El presente artículo tiene como objetivo presentar una revisión de los aspectos más importantes del selenio en el paciente crítico, describiendo sus funciones biológicas, niveles plasmáticos durante la enfermedad, beneficios de la suplementación, así como algunos de los estudios más relevantes sobre suplementación de selenio realizados hasta la fecha. Tiene además el propósito de servir de apoyo al profesional en nutrición para conocer las últimas estrategias propuestas para el tratamiento de este

tipo de pacientes pues la actualización es indispensable para hacer un análisis crítico y decidir sobre el soporte y estrategia nutricional a implementar para optimizar la recuperación del paciente.

SELENIO: IMPORTANCIA EN EL SER HUMANO

El selenio es un elemento traza fundamental en la biología del ser humano, cumple con numerosas funciones biológicas y su deficiencia ha sido implicada en el desarrollo de patologías como el cáncer, enfermedad cardiovascular, VIH y artritis reumatoide (2, 3).

El rol biológico más trascendente que en la actualidad se le atribuye al selenio es su participación en la formación de las selenoproteínas, mediante las cuales desempeña un papel estructural y enzimático como antioxidante (1, 4). Hasta el momento, han sido descritas aproximadamente 35 selenoproteínas, definidas como proteínas con un residuo de selenocisteína en su sitio activo en las cuales el

selenio constituye su cofactor enzimático (3), sin embargo sus funciones no han sido identificadas completamente. Dentro de las selenoproteínas, las mejor caracterizadas y estudiadas en el paciente crítico son la glutatión peroxidasa (GPx, EC 1.11.1.9) y la selenoproteína p (SePP).

La GPx hace parte del denominado sistema enzimático de antioxidantes, cuatro de las seis isoformas de la glutatión peroxidasa tienen el mayor rol antioxidante en los compartimentos de las células y el intersticio (5): GPx-1 celular o clásica (EC 1.11.1.9), GPx-2 o isoforma gastrointestinal (EC 1.11.1.9), GPx-3 extracelular o plasmática (EC 1.11.1.9) y GPx-4 asociada a las membranas celulares (EC 1.11.1.12) (6, 7).

Entre las funciones de las diferentes isoformas de la glutatión peroxidasa, están la reducción del peróxido de hidrógeno, disminución de hidroperóxidos de lípidos y fosfolípidos y la disminución de la producción de prostaglandinas y leucotrienos inflamatorios (5, 8). Adicional a esto mantiene las proteínas y otras moléculas en su estado reducido y contribuye a la regulación del DNA, a la síntesis de proteínas, a la expresión de genes y a la apoptosis (9).

La selenoproteína p (SePP) es la segunda mayor selenoproteína en el plasma después de la GPx3 (7). Comparada con el resto de selenoproteínas conocidas, es inusual porque tiene 10 residuos de selenocisteína por molécula (5, 7), por esta razón esta enzima transporta entre el 60% y el 70% del selenio plasmático y se constituye como su principal transportador plasmático (1, 5). La importancia mayor de la SePP se sustenta en dos destacadas propiedades:

- Poder antioxidante: la SePP actúa como un antioxidante extracelular asociada al endotelio vascular, reduciendo el peroxinitrito, una especie reactiva de nitrógeno (1, 8).
- Es biomarcador del capital de selenio corporal: en el plasma humano la SePP depende fuer-

temente de la disponibilidad del selenio en el hígado, donde se sintetiza casi exclusivamente. Las concentraciones de SePP declinan rápidamente durante la deficiencia del selenio, por lo tanto, se considera como un buen marcador del estado de este nutriente (5).

METABOLISMO DEL SELENIO EN EL PACIENTE CRÍTICO

El contenido de selenio en el cuerpo humano varía entre 10 y 20 mg, siendo inferior al 0,01% del peso corporal (10). En el paciente crítico, el estado de hipercatabolismo severo lleva a una redistribución del selenio entre los compartimentos extracelular e intracelular con desvío intracelular del selenio; por otra parte se produce un aumento de la selenuria, la cual puede superar los 150 µg/L. Ambos fenómenos y en particular el mecanismo de redistribución o traslocación intracelular explican el descenso de los niveles plasmáticos de selenio y de la actividad GPx-3. Esta disminución es proporcional a la severidad de la patología (11), y puede llegar hasta el 40% en pacientes severamente enfermos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (12).

Por otro lado, la tensión oxidativa que es reconocida cada vez más como centro de la fisiopatología de las enfermedades críticas (13, 14), activa un serie de caminos metabólicos, dando por resultado el lanzamiento de radicales libres, capaces de dañar las membranas celulares y los componentes intracelulares (14). Varios estudios indican que el estrés oxidativo ocurre principalmente en enfermedades críticas como sepsis, disfunción orgánica, síndrome de dificultad respiratoria aguda, y coagulación intravascular diseminada (15), y su severidad es mucho mayor en aquellos pacientes que presentan SRIS comparado con los pacientes sin este síndrome (16, 17). Durante este estado hay producción de especies activas de oxígeno (EAO) y especies activas de nitrógeno (EAN), que son capaces de atacar los

lípidos, proteínas y DNA dando por resultado el daño celular y la disfunción tisular (15, 18, 19).

Por otra parte, se ha encontrado que existe una directa relación entre el estrés oxidativo y la inducción de genes responsables de la respuesta inflamatoria sistémica incluyendo los genes del factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleuquina 1 (IL-1), IL-6 e IL-8 entre otros, los que son activados por el factor de transcripción nuclear κ B (NF- κ B) (13, 20). La activación del NF- κ B es un evento clave en el desarrollo de SRIS; en efecto, el proceso de traslocación nuclear del NF- κ B es redox dependiente y está regulado por el cociente glutatión oxidado/glutatión reducido (GSSG/ 2GSH) principal "buffer redox" intracelular (21, 23). Algunos micronutrientes antioxidantes, entre ellos el selenio, son capaces de modular el estrés oxidativo y con él, la activación del NF- κ B, induciendo una inhibición del mismo, limitando de este modo la respuesta inflamatoria (3, 20).

FUNCIONES PRINCIPALES DEL SELENIO EN EL PACIENTE CRÍTICO

En el paciente crítico, el rol biológico del selenio reside en dos propiedades fundamentales:

- La función antioxidante protectora de la injuria oxidativa: el equilibrio entre la formación de radicales libres y la protección contra daños celulares a través de los antioxidantes es esencial para la función celular normal. En el paciente crítico se interrumpe tal equilibrio como resultado de la generación excesiva de radicales libres y los bajos niveles de antioxidantes, llevando al organismo a un estado de tensión oxidativa (21, 24). Mantener los niveles de selenio en el paciente crítico permite mejorar el poder antioxidante a través de las diferentes formas de la glutatión peroxidasa. Así, el selenio puede actuar como antioxidante en el espacio extracelular y en el citosol, en asociación con las membranas celulares y específicamente en el tracto gastrointestinal (25).

- La inmunomodulación: además de su papel como antioxidante, el selenio también mejora la inmunorrespuesta del organismo realizando la respuesta celular y humoral (26). El reemplazo del selenio ha demostrado mejoras en las funciones de fagocitosis, actividad de la célula natural killer (NK) y proliferación de las células T (27), mientras que una deficiencia se ha asociado a la afección del sistema humoral, por ejemplo, la inmunoglobulina G (IgG) y la IgM disminuyen en los seres humanos (25). Así mismo, se sabe que la glutatión peroxidasa inhibe NF- κ B, por lo tanto el selenio también reduce la inflamación y mejora los mecanismos de defensa (26).

SUPLEMENTACIÓN DE SELENIO EN PACIENTES CRÍTICOS

En poblaciones sanas existe una amplia variabilidad en cuanto a los requerimientos diarios de selenio, los cuales pueden suplirse con una dieta que contenga carnes magras, mariscos, pescado, carne de cerdo, pollo, huevos, granos y cereales y algunos vegetales en los cuales la cantidad de selenio dependerá del contenido de este nutriente en el suelo (28).

En Australia la ingesta diaria recomendada (RDI) es de 85 microgramos (ug)/día para hombres y de 70 ug/día para mujeres. En Estados Unidos y Canadá la recomendación dietaria admitida (RDA) es de 55 ug/día para ambos sexos. Así mismo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el valor de requerimiento normativo (NR) en 30 ug/día para hombres y 20 ug/día para mujeres. Mientras que en Europa la ingesta de referencia para la población (PRI) es de 55 ug/día para ambos sexos, en Alemania, Austria y Suiza la referencia de ingesta de nutrientes (RNI) establece un valor de 30 a 70 ug/día para ambos sexos (29).

A pesar de la variabilidad de recomendaciones, estos requerimientos no aplican para el paciente crítico, en los cuales es más elevado y no logra suplirse

con la nutrición enteral y parenteral estándar que no supera los 100 ug/día (3, 5). Se ha señalado por ejemplo, que la nutrición enteral es suficiente para alcanzar los requerimientos de selenio establecidos para adultos saludables, pero este aporte es incapaz de cubrir el requerimiento de un paciente crítico (30) (Tabla 1). De igual forma se ha reportado que la suplementación con preparaciones de elementos traza estándar, no son efectivos para mantener los niveles séricos de algunos antioxidantes durante la enfermedad crítica (31).

Lo anterior indica que para compensar los bajos niveles de selenio en plasma, se hace necesario

Tabla 1. Contenido de selenio (Se) en algunos productos enterales y parenterales de uso común en el paciente crítico

| Soporte enteral | | |
|--------------------|----------------|--------------------------|
| Producto | ug de Se/Litro | |
| Crucial † | 100 | |
| Advera † | 60 | |
| Replete † | 100 | |
| Peptamen † | 50 | |
| Osmolite HN* | 60 | |
| Jevity * | 53 | |
| Glytrol † | 75 | |
| Glucerna * | 49 | |
| Prebalance † | 80 | |
| Pulmocare † | 77 | |
| Soporte parenteral | | |
| Producto | ug de Se/ml | ug de Se/Ampolla (10 ml) |
| Addamel | 3,2 | 32 |
| Tracutil | 2 | 20 |

† Laboratorios Baxter. * Laboratorios Abbott

el aporte exógeno de este elemento traza a través de la suplementación. En Colombia aun no existe disponibilidad de productos comerciales para suplementar el selenio, sin embargo, en el ámbito internacional hay disponibles varios tipos, entre los que se encuentran los suplementos inorgánicos en forma de sales de sodio, como el selenito de sodio, el selenato de sodio y los suplementos orgánicos como la seleniometinina sintética (Se-met) (32, 33). Actualmente, también se encuentra disponible una forma de suplemento denominado Ebselen (2-phenyl-1,2-benzisosenazol-3 (2H) – uno), un compuesto seleno orgánico, liposoluble, cuya parte central de su actividad farmacológica reside en su efectividad como antioxidante a través de un modo único de acción; el interés particular de este medicamento en la última década se ha centrado en su capacidad de imitar las actividades de la glutatión peroxidasa (34, 35).

El selenio puede ser suplementado por vía enteral o parenteral. Idealmente la vía enteral ha sido recomendada para proporcionar los micronutrientes, ya que el intestino actúa normalmente regulando la absorción según su necesidad, lo cual puede ser un mecanismo de seguridad valioso. Sin embargo, en la enfermedad crítica, la función intestinal no es fiable, y entre más enfermo esté el paciente más imprevisible es la absorción (36). Por lo tanto, dado que la finalidad de suplementar selenio es utilizar dosis elevadas que mejoren la actividad antioxidante o que corrijan una deficiencia en el paciente crítico, la ruta intravenosa ha sido la más recomendada por ser considerada la única que garantiza su biodisponibilidad (36, 37).

Existen diferencias fundamentales en el metabolismo de las dos formas de presentación de los suplementos: la Se-met o selenio orgánico y del selenito de sodio o selenio inorgánico. El selenio inorgánico aportado es rápidamente reducido a selenio-glutatión (GS-Se-GS) e incorporado al pool del selenio bajo forma de selenosulfuro o selénido de

hidrógeno (H_2Se); este compuesto es de importancia fundamental, puesto que él mismo aporta el selenio necesario para la síntesis de las selenoenzimas. Sin embargo, la administración de la Se-met debe ser convertida inicialmente en Se-cis la cual es posteriormente degradada a nivel hepático en serina y H_2Se . Según lo anterior, la forma inorgánica del selenio es la opción más recomendada, ya que está más fácil y rápidamente disponible para la síntesis de selenoenzimas, siendo éste un hecho de gran relevancia terapéutica (1).

Hasta el momento se han realizado diversos estudios clínicos que han señalado los efectos de la suplementación con selenio en diferentes grupos de pacientes críticos. Las investigaciones se han realizado principalmente en pacientes con sepsis, trauma y quemaduras, siguiendo las recomendaciones existentes en cuanto a suplementación con selenito de sodio o selenio inorgánico por la ruta intravenosa. Varios estudios clínicos, entre ellos los elaborados por Mishra y colaboradores en el 2007, Kazda y colaboradores en el 2005, y Berger y colaboradores en los años 2001 y 2005 señalan una relación directa entre la suplementación y el aumento de los niveles de selenio y glutatión peroxidasa en plasma y por ende de la defensa antioxidante. Además, ninguna de las investigaciones citadas señala efectos secundarios con las dosis de selenio utilizadas, incluso existe ausencia en aquellos estudios que usaron mega dosis de 1000 a 4000 ug de selenito al día (38, 39, 40). En lo que respecta a los beneficios orgánicos en términos de episodios infecciosos, días de estancia en la clínica, mortalidad, ventilación mecánica entre otros, hay resultados difusos y no existe una homogeneidad en cuanto a los beneficios obtenidos con la suplementación de este nutriente, resaltando incluso estudios clínicos con fallas metodológicas, entre ellas, muestras muy pequeñas que evitan la obtención de resultados confiables (40) (Tablas 2, 3 y 4).

De acuerdo a varios estudios disponibles, se deduce que el aporte de micronutrientes antioxidantes debería ser considerablemente más elevada que el aporte de la nutrición artificial. Además, que estos aportes deberían brindarse de manera precoz considerando que constituyen un tratamiento al estrés oxidativo propio del paciente crítico. No obstante, los meta-análisis que evalúan la eficacia de la suplementación de selenio en el paciente crítico, aún no son concluyentes y los estudios disponibles muestran debilidades metodológicas (Tabla 5).

TOXICIDAD DEL SELENIO

En población saludable, la recomendación actual de la OMS sobre la cantidad máxima tolerable de selenio es de 400 ug/día. Los pacientes críticos, dado los niveles más bajos de selenio en sangre, pueden tolerar dosis más altas (5), situación corroborada por los diversos estudios que han mostrado un amplio margen de seguridad en la administración de selenio, entre ellos el realizado por Forceville y colaboradores en el año 2007, donde la suplementación de 4000 ug de selenio en el primer día seguido de 1000 ug diarios durante 10 días, no mostró efectos adversos (40).

El riesgo del uso de altas dosis de un micronutriente antioxidante es el efecto prooxidante del mismo. Aportes excesivos de selenio pueden resultar en daño oxidativo lo que puede conducir a largo plazo a una inestabilidad genómica (24). De igual forma, la suplementación de selenio en altas dosis se asocia a la depresión de la actividad de la yodotironina-5-deyodinasas tipo 1 (DI1, EC 2.8.1.4), una importante selenoenzima que cataliza la producción de la triyodotironina y que actualmente es considerada mejor indicador que la glutatión peroxidasa para vigilar la seguridad de las ingestas de selenio (49).

Los efectos adversos del selenio se relacionan con ingestas crónicas por muchos meses y años, por lo tanto es difícil determinar la cantidad máxima

tolerable en enfermedades críticas dado que su uso en estos pacientes ha sido tan solo por períodos de 2-3-semanas como máximo (14, 50). Se ha sugerido un límite superior para la suplementación segura intravenosa a corto plazo de 750-1000 ug/día de selenito (22), sin embargo una dosis de 3000 ug/día y 4000 ug/día aportados en un período de días o semanas también se ha descrito como no toxica (6, 40).

CONCLUSIONES

En la actualidad es ampliamente reconocido el rol antioxidante del selenio como cofactor de numerosas selenoenzimas, en particular la GPx y la SePP. Durante la enfermedad crítica caracterizada por una condición inflamatoria con estrés oxidativo, los niveles séricos de selenio y de las selenoenzimas GPx y SePP se reducen precozmente, existiendo según lo señalan algunos estudios, una relación inversa entre estos eventos y la mortalidad. En los últimos años, se han realizado múltiples ensayos clínicos que han estudiado los efectos de la suplementación de selenio parenteral; dichas investigaciones han utilizado dosis variables de selenio y sus resultados en términos mortalidad, infecciones, días de

ventilación mecánica y estadía hospitalaria no han sido concluyentes.

Si bien, el soporte nutricional es indispensable en la atención y recuperación del paciente crítico, y el profesional en nutrición debe vigilar de una manera personalizada las necesidades nutricionales del paciente y adaptar las recomendaciones a sus cambios metabólicos, la evidencia científica y la actualización deben ser el punto de partida para tomar tal decisión. Basados en esto, la evidencia actual disponible sobre el selenio no permite por ahora realizar una recomendación definitiva sobre el uso rutinario de suplementos de selenio en el paciente crítico, pero deja clara la necesidad de realizar nuevos estudios con muestras más amplias y metodologías adecuadas que a demás de confirmar las ventajas del selenio en enfermedad crítica, definan una recomendación clara y concisa.

AGRADECIMIENTOS

A la docente de la Escuela de Nutrición y Dietética Nubia Amparo Giraldo, quien con su valiosa colaboración y voluntad, respaldó y asesoró la construcción de esta revisión.

Tabla 2. Suplementación de selenio en pacientes con sepsis

| Autores/ Año de Publicación | Diseño | Muestra /criterios de inclusión | Metodología | Principales resultados |
|--|---|---|---|---|
| Angsturm y colaboradores 1999 (27) | Experimental Controlado Aleatorio Prospectivo Abierto | n = 42 SRIS/sepsis severa APACHE II: > 15. | Grupo de reemplazo de selenio (n=21): Se brinda dosis decrecientes de selenio así: 535 µg/día por 3 días, 285 µg/día por 3 días, 155 µg/día por 3 días, continuando con 35 µg hasta el día 14. Grupo control (n=21): Se suministra 35 µg/día de selenio. | La suplementación con selenio se asoció a puntajes de Apache III significativamente más bajos al día 7 (p = 0.019), y al día 14 (p = 0.041) y a un porcentaje de mortalidad significativamente menor (p = 0,135). Otros hallazgos importantes fueron la reducción de 3 veces la incidencia de insuficiencia renal aguda (P= 0.04) y la no presencia de efectos secundarios específicos con las dosis de selenio utilizadas. |
| Kazda y colaboradores 2005 (38) | Controlado Aleatorio Prospectivo | n = 60 Pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos | Grupo terapéutico (n=25): Se proporciona carga de 1.000 µg de selenio el primer día seguido por una carga de 500 µg/día durante 14 días. Grupo control (n=35): Dosis estándar de 30-60 µg de selenio. | Los pacientes con suplementación de selenio tuvieron niveles significativamente más altos de selenio en suero y de GPx en sangre (p < 0,01). La suplementación de selenio aumentó significativamente la Presión Arterial Media (PAM) > 70 mmHg (p < 0,01). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos, en cuanto al porcentaje de sobrevivencia en la Unidad de Cuidados Intensivos. |
| Mishra y colaboradores 2007(26) | Controlado Aleatorio Prospectivo Monocéntrico Doble-ciego | n = 40 Sepsis severa APACHE II: > 15. Más de una disfunción orgánica. | Grupo terapéutico (n=18): Se suministran dosis decrecientes de selenio así: 474 µg/día por 3 días, 316 µg/día por 3 días, 158 µg/día por 3 días continuando con 31.6 µg/día hasta el día 14. Grupo control (n=22): Recibieron solo una dosis estándar de selenio equivalente a 31.6 µg/día por vía enteral o parenteral. | Los niveles de selenio en plasma fueron significativamente más altos en el grupo terapéutico al día 3, 7 y 14 (p<0.0001 día 3 y 7 y p= 0.02 al día 14). La glutatión peroxidasa en plasma fue significativamente más alta en el grupo terapéutico al día 3 y 7 comparado con el grupo control. No hubo disminución significativa en la tensión oxidativa en el grupo terapéutico con respecto al grupo control. Existió una correlación negativa entre el selenio del plasma y el puntaje SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) a la hora de la admisión y días subsiguientes en ambos grupos de pacientes. No hubo diferencia significativa en el tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos, ni en la mortalidad a los 28 días. |

Continuación tabla 2

| Autores/ Año de Publicación | Diseño | Muestra /criterios de inclusión | Metodología | Principales resultados |
|--|--|---|--|--|
| Angstwurm y colaboradores 2007 (39) | Prospectivo Aleatorio Placebo- controlado, Multicéntrico Doble ciego | n = 189. SRIS/ sepsis severa/ shock séptico y APACHE III: ≥ 70 | Grupo terapéutico (n=92): Se proporciona inyección con bolo de 30 minutos de 1000 ug de selenio, seguida por 14 días de infusión conti- nua con 1000 ug/día. Para un total de 15 mg de selenio en 14 días. Grupo control (n=97): Recibieron Cloruro de sodio al 0,9%. | En un período de 28 días la mortalidad fue de 39 de 92 (42,4%) pacientes en el grupo terapéutico, comparado con 55 de 97 (56.7%) en el grupo control (p=0,049). El tiempo de supervivencia promedio fue de 19.7 días en el grupo terapéutico, com- parado con 16.4 días en Grupo control (p=0,0476). Los pacientes con shock séptico, APACHE III > 102 ó disfunción orgánica múltiple con más de 3 disfunciones, señalaron una reducción de la mortalidad significativamente mayor (p=0,018, p=0,040, p=0,039, respectivamente). |
| Forceville y colaboradores 2007 (40) | Prospectivo aleatorio, placebo- controlado, multicéntrico Doble ciego | n = 60. shock séptico severo | Grupo terapéutico (n=31): Se suministra 4000 ug de selenio en el primer día seguido de 1000 ug/día hasta el día 10. Grupo control (n=29): Placebo | No se observaron efectos secundarios específicos con las dosis se selenio se utiliza- das. La suplementación con altas dosis de selenio no tuvo efectos positivos sobre la du- ración de la ventilación mecánica, la longitud de estancia en la unidad de cuidados intensivos y en el hospital, en las tasas de mortalidad, así como en la ocurrencia de neumonía nosocomial y necesidad del reemplazo renal. Los resultados no positivos de este estudio pueden relacionarse a un reducido tama- ño de la muestra, a las dosis y/o a las modalidades inadecuadas de administración, o a una toxicidad incipiente del selenio de sodio, contrarrestando así un efecto ben- eficioso moderado. |

Tabla 3. Suplementación de selenio en el pacientes con trauma

| Autores/ Año de Publicación | Diseño | Muestra /criterios de inclusión | Metodología | Principales resultados |
|--|---|---|--|--|
| Porter y colaboradores 1999 (41) | Prospectivo Aleatorio Controlado | n = 18 Pacientes con trauma múltiple grave/Score de severidad de la injuria (ISS) ≥ 25 | <p>Grupo terapéutico (n=9): Se brindó: Selenio 200 µg + Vitamina E 1.200 U + Vitamina C 300 mg + N-acetil- cisteína 32 gr durante 7 días.</p> <p>Grupo placebo (n=9): Recibieron placebo.</p> | <p>El número de complicaciones infecciosas en el grupo terapéutico fue de 5, comparado con el grupo control en el cual se registraron 18 complicaciones infecciosas nosocomiales.</p> <p>La estadía en la unidad de cuidados intensivos fue de 49 días en el grupo control, en tanto que en el grupo terapéutico fue de 31 días (p < 0,05).</p> |
| Berger y colaboradores 2001 (42) | Prospectivo Aleatorio Doble ciego | n = 32 Trauma múltiple severo con mínimo dos sistemas del cuerpo lesionados/ Score de severidad de la injuria (ISS) ≥ 16 | <p>Grupo terapéutico (n=11): Se proporcionó: 500 µg de Selenio + 150 mg de alfatocopherol + 2.6 mg de Cobre + 13 mg de Zinc por día durante 5 días.</p> <p>Grupo terapéutico 2 (n=9): Recibieron 500 µg/día selenio.</p> <p>Grupo placebo (n=12): Se proporcionó placebo.</p> | <p>Las concentraciones del selenio en plasma fueron bajas al momento de la admisión, pero aumentaron significativamente (p = 0.001) con la suplementación en ambos grupos terapéuticos.</p> <p>La actividad en plasma de la glutatión peroxidasa aumentó significativamente entre los días 2 y 5 en los grupos suplementados, comparado con el grupo placebo (p = 0.02).</p> <p>No hubo diferencias significativas en cuanto al número de complicaciones infecciosas, los días con soporte ventilatorio, los días de permanencia en la unidad de cuidados intensivos y los días de permanencia en el hospital.</p> |

Tabla 4. Suplementación de selenio en pacientes quemados

| Autores/ Año de Publicación | Diseño | Muestra /criterios de inclusión | Metodología | Principales resultados |
|--|---|--|---|---|
| Berger y colaboradores 1998 (43) | Aleatorio Placebo- controlado Doble ciego | $n = 20$ Grandes quemados/% de superficie corporal total quemada (%SCTQ) > 30 | Grupo terapéutico (n=10): Productos con elementos traza estándar + Sel- enito de sodio: 230 µg + Cobre: 40,4 micromoles (µmol) + zinc: 406 µmol durante 8 días. Grupo control (n=10): Productos con elementos traza estándar + placebo. | El selenio en plasma al igual que al inicio del estudio continuó siendo normal para el grupo terapéutico pero disminuyó para el grupo control ($p < 0.05$ en los días 1 y 5). La suplementación con selenio se asoció a menores infecciones pulmonares por paciente ($p < 0.013$). Esto fue asociado a la reducción casi significativa de los días de tratamiento con antibióticos en el grupo terapéutico ($p = 0.053$). Doce pacientes sufrieron 15 episodios de síndrome de dificultad respiratoria aguda: 4 pacientes del grupo terapéutico y 8 del grupo control ($p = 0.067$). Nota: Basados en este estudio, las guías de la ESPEN 2006 recomiendan en los pacientes quemados un aporte de una dosis diaria mayor de Selenio, Cobre y Zinc. Esta es una recomendación grado A (44). |
| Berger y colaboradores 2006 (45) | Prospectivo Aleatorio Placebo- Controlado Doble ciego | $n = 41$ Quemados/ %SCTQ > 20 | Grupo terapéutico (n=21): Se brinda entre 2,5 y 3,1 mg/día de cobre, de 315 a 380 µg/día de selenio, y de 26,2 a 31,4 mg/día de Zinc por 8 a 21. Grupo control (n=20): Se propor- ciona placebo. | Una reducción significativa del número de infecciones fue observada en los pacientes suplementados ($p < 0.001$). Esta reducción en el número de infecciones se relacionó con una reducción significativa de la neumonía nosocomial ($p < 0.001$), también se relacionó a la reducción de la neumonía asociada a ventilador, cuyo número de episodios fue de 13 en los pacientes controles y de 6 en el grupo terapéutico. |
| Berger y colaboradores 2007 (46) | Prospectivo Aleatorio Placebo- controlado Doble ciego | $n = 21$ Quemados/ %SCTQ > 20 | Grupo terapéutico (n=11): Se brinda 59 µmol de Cobre, 4,8 µmol* de selenio, y 57,4 µmol de Zinc por día, durante 14 días si % SCTQ entre 20- 60% o por 21 días si SCTQ > 60%. Grupo control (n=10): No suple- mento de selenio. | Las concentraciones en plasma de elementos traza fueron significativamente más altas en el grupo terapéutico. En las áreas de piel quemada, el contenido del selenio ($p = 0.05$) y de zinc ($p = 0.04$) incrementaron significativamente para el día 20 en el grupo terapéutico. El número de infecciones en los primeros 30 días fue significativamente más bajo en el grupo terapéutico ($p = 0.015$), como resultado de una reducción en las infecciones pulmonares ($p = 0.03$). |

*Conversión: Selenio 1 µg = 0.0126 µmol (micromoles)

Tabla 5. Meta-análisis de suplementación de selenio en el paciente crítico

| Autores/ Año de Publicación | Muestra /criterios de inclusión | Metodología | Principales conclusiones |
|---|--|--|---|
| Heyland y colaboradores 2005 (47) | <p>Incluyó 11 investigaciones equivalentes a $n=886$</p> <p>Criterios de inclusión de las investigaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aleatorias • Pacientes con enfermedades críticas • Intervención con antioxidantes vs. placebo • Adultos | <p>Siete estudios incluyeron la suplementación de selenio (solo o en combinación con otros antioxidantes ($n=186$)).</p> <p>La suplementación de selenio (solo o combinado con otros antioxidantes) fue asociada con una reducción de la mortalidad ($p=0.09$), mientras que los antioxidantes sin selenio no tuvieron ningún efecto en la mortalidad ($p=0.3$).</p> <p>Estudios usando dosis de selenio mayores al promedio (500-1000 $\mu\text{g}/\text{día}$, $n=131$) fueron asociados a una tendencia más baja de la mortalidad ($p=0.10$), mientras que los estudios que usaban dosis de selenio más bajas al promedio (<500 $\mu\text{g}/\text{día}$, $n=55$) no tuvieron efecto sobre la mortalidad ($p=0.7$).</p> <p>La suplementación del selenio no demostró ningún efecto sobre las complicaciones infecciosas ($p=0.3$).</p> | <p>Los oligoelementos y vitaminas que apoyan la función antioxidante, particularmente el selenio, solo o en conjunto con otros antioxidantes son seguros y se pueden asociar a la reducción en mortalidad en pacientes críticamente enfermos.</p> <p>Las dosis de selenio usadas en los ensayos con efectos beneficiosos sobre la mortalidad estaban entre 5-20 veces por encima de ingesta parenteral recomendada (300-1000 $\mu\text{g}/\text{día}$), sin embargo, investigación adicional necesita ser realizada para definir las dosis óptimas de cada micronutriente a suplementar.</p> |
| Cochrane 2005 (48) | <p>Incluyó siete investigaciones equivalentes a $n = 813$</p> <p>Criterios de inclusión de las investigaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aleatorios • Suplementación de selenio o ebselen por cualquier ruta • Pacientes con enfermedad crítica • Adultos | <p>Cuatro ensayos de selenio no demostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad (RR 0.52, 95% CI: 0.20 a 1.34), 3 ensayos que utilizaron ebselen tampoco demostraron ninguna diferencia estadísticamente significativa (RR 0.83, 95% CI 0.51 a 1.35).</p> <p>Un ensayo no encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto al desarrollo de infecciones (RR 1.33, 95% CI 0.55 a 3.24).</p> <p>3 ensayos con ebselen proporcionaron datos sobre el desarrollo de infecciones (pirexia, infecciones respiratorias o meningitis), que no fueron estadísticamente significativas (RR 0.60, 95% CI: 0.36 a 1.02).</p> <p>No se encontró ninguna evidencia clara sobre las ventajas de la suplementación de selenio o ebselen en los resultados de días con ventilador, días de estancia en la unidad de cuidado intensivo, días de estancia en el hospital o en la calidad de la vida.</p> | <p>Esta revisión no encontró ninguna evidencia sobre la suplementación de selenio o ebselen en el mejoramiento de adultos críticamente enfermos. No hubo tampoco evidencia para sugerir que estas intervenciones no eran seguras.</p> <p>La falta de eficacia no significa que no hay efecto, sino que puede reflejar simplemente diseños de ensayos pobres y tamaño de muestras muy inadecuadas.</p> <p>El efecto beneficioso de la suplementación del selenio en adultos críticamente enfermos sigue siendo una hipótesis interesante que requiere ser probada en ensayos controlados seleccionados al azar y bien diseñados.</p> |

Referencias

1. Manzanares CW. Selenio en los pacientes críticos con respuesta inflamatoria sistémica. *Nutr Hosp.* 2007;22:295-306.
2. Ryan HM, Aldoori W. The relevance of selenium to immunity, cancer, and infectious/inflammatory diseases. *Can J Diet Pract Res.* 2005;66:98-102.
3. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet.* 2000;356:233-41.
4. Ducros V, Favier A. Métabolisme du sélénium. *EMC-Endocrinologie.* 2004;1:19-28.
5. Angstwurm MWA, Roland G. Practicalities of selenium supplementation in critically ill patients. *Clin Nutr Metab Care.* 2006;9:233-8.
6. Stawicki SP, Lyons M, Aloupis M, Sarani B. Current Evidence from Phase III Clinical Trials of selenium supplementation in critically ill patients: why should we bother? *Med Chem.* 2007;7:693-9.
7. Vanda L, Lu J, Holmgren A, Khanna KK. From selenium to selenoproteins: synthesis, identity, and their role in human health. *Antioxid Redox Signal.* 2007;9:775-806.
8. Gil ML, Noguera JA, Martínez P. Determinación de selenio: importancia y medición. En: Asociación Española de analistas farmacéuticos Análisis clínicos. Madrid; 2005. p. 21-30.
9. Biolo G, Antonione R, De Cicco M. Glutathione metabolism in sepsis. *Crit Care Med.* 2007;35(9 suppl):S591-S5.
10. Forceville X. Selenium and the free electron. Selenium a trace to be followed in septic or inflammatory ICU patients?. *Intensive Care Med.* 2001;27:16-8.
11. Zazzo J-F. Stress oxydant au cours des états inflammatoires aigus et des états d'agression: implications pour la pratique clinique. *Nutr Clin Metab.* 2002;16:268-74.
12. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R, Combes A, Lahilaire P, Chappuis P. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis, and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med.* 1998;26:1536-44.
13. Coleman NA. Antioxidants in critical care medicine. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2001;10:183-8.
14. Geoghegan M, McAuley D, Eaton S, Powell-Tuck J. Selenium in critical illness. *Crit Care Med.* 2006;12:136-41.
15. Goodyear-Bruch C, Pierce JD. Oxidative stress in critically ill patients. *Am J Crit Care.* 2002;11:543-51.
16. Alonso de Vega JM, Díaz J, Serrano E, Carbonell LF. Oxidative stress in critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome. *Care Med.* 2002;30:1782-6.
17. Crimi E, Sica V, Williams-Ignarro S, Zhang H, Slutsky AS, Ignarro L, et al. The role of oxidative stress in adult critical care. *Free Radic Biol Med.* 2006;40:398-406.
18. Zamora JD. Antioxidantes: Micronutrientes la lucha por la salud. *Rev Chil Nutr.* 2007;34:17-26.
19. Richards GA. Nutrition and oxidants in the critically ill patient. *Clin Pulm Med.* 2004;11:183-7.
20. Bulger EM, Maier RV. Antioxidants in critical illness. *Arch Surg.* 2001;136:1201-7.
21. Andresen M, Regueira T, Leighton F. Estrés oxidativo en el paciente crítico. *Rev Med Chile* 2006;134:649-56.
22. Berger MM, Shenkin A. Update on clinical micronutrient supplementation studies in the critically ill. *Clin Nutr Metab Care.* 2006;9:711-6.
23. Roth E, Manhart N, Wessner B. Assessing the antioxidative status in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004;7:161-8.
24. El-Bayoumy K. The protective role of selenium on genetic damage and on cancer. *Mutat Res Fund Mol Mech Mutagen.* 2001;475:123-39.
25. Arthur JR, McKenzie RC, Beckett GJ. Selenium in the immune system. *J Nutr.* 2003;133:1457S-9S.
26. Mishra V, Baines M, Perry SE, McLaughlin PJ, Carson J, Wenstone R, et al. Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr.* 2007;26:41-50.
27. Angstwurm MW, Schottdorf JM, Schopohl JM, Gaertner RM. Selenium replacement in patients with severe systemic inflammatory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med.* 1999;27:1807-13.
28. Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc.* 1999;99:836-43.

29. Thomson CD. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:391-402.
30. Abilés J, Lobo G, Pérez de la Cruz A, Rodríguez M, Aguayo E, Cobo MA, et al. Valoración de la ingesta de nutrientes y energía en paciente crítico bajo terapia nutricional enteral. *Nutr Hosp.* 2005;20:110-4.
31. Fuhrman MP. Antioxidant supplementation in critical illness: what do we know? *Nutrition.* 2000;16:470-1.
32. Office of Dietary Supplements Dietary Supplement [Homepage]. EEUU: National Institutes of Health. [acceso 29 de septiembre de 2007]. Dietary supplement fact sheet: selenium. Disponible en: <http://dietary-supplements.info.nih.gov/factsheets/selenium.asp>.
33. Schrauzer GN. Nutritional selenium supplements: Product types, quality, and safety. *J Am Coll Nutr.* 2001;20:1-4.
34. Nakamura Y, Feng Q, Kumagai T, Torikai K, Ohigashi H, Osawa T, et al. Ebselen, a glutathione peroxidase mimetic seleno-organic compound, as a multifunctional antioxidant. *J Biol Chem.* 2002;277:2687-94.
35. Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, Saito I, Shinohara Y, Asano T, et al. Ebselen in acute ischemic stroke: A placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Stroke.* 1998;29:12-7.
36. Berger MM, Shenkin A. Vitamins and trace elements: Practical aspects of supplementation. *Nutrition.* 2006;22:952-5.
37. Berger MM. Can oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr.* 2005;24:172-83.
38. Kazda A, Brodska H, Valenta J, Vinglerová M, Hendl J, Stach Z, et al. Selenium and its substitution in critically ill patients. *Crit Care.* 2006;10(Suppl 1):187.
39. Angstwurm MWA, Engelmann L, Zimmermann T, Lehmann C, Spes CH, Abel P, et al. Selenium in intensive care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med.* 2007;35:118-26.
40. Forceville X, Laviolle B, Annane D, Vitoux D, Bleichner G, Korach J-M, et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care [revista en Internet].* 2007 Julio [acceso el 15 octubre 2007];11(4):R73. Disponible en: <http://ccforum.com/content/11/4/R73>.
41. Porter J, Ivatury R, Azimuddin K, Swami R. Antioxidant therapy in the prevention of organ dysfunction syndrome and infectious complications after trauma: early results of a prospective randomized study. *Am Surg.* 1999;65:478-83.
42. Berger MM, Baines M, Chioloro RL, Wardle CA, Cayeux C, Shenkin A. Influence of early trace element and vitamin E supplements on antioxidant status after major trauma: a controlled trial. *Nutr Res.* 2001;21:41-54.
43. Berger MM, Spertini F, Shenkin A, Wardle C, Wiesner L, Schindler C, et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 1998;68:365-71.
44. Kreymann KG, Berger MM, Deutz NEP, Hiesmayr M, Jolliet P, Kazandjiev G, et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Intensive care. *Clin Nutr.* 2006;25:210-23.
45. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, Chioloro RL, Revely J-P, Day A, et al. Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: aggregation of two randomised trials. *Crit Care [revista en Internet].* 2006 Noviembre [acceso el 15 octubre 2007]; 10:R153 Disponible en: <http://ccforum.com/content/10/6/R153>.
46. Berger MM, Baines M, Raffoul W, Benathan M, Chioloro RL, Reeves C, et al. Trace element supplementation after major burns modulates antioxidant status and clinical course by way of increased tissue trace element concentrations. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1293-300.
47. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U, Berger MM. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Med.* 2005;31:327-37.
48. Avenell A, Noble D, Barr J, Engelhardt T. Selenium supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 2:1-19.
49. Berger M, Chioloro RL. Antioxidant supplementation in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med.* 2007;35(suppl 9):S584-S90.
50. Berger MM, Shenkin A. Selenium in intensive care: Probably not a magic bullet but an important adjuvant therapy. *Crit Care Med.* 2007;35(1):306-7.