

Efecto antiinflamatorio del selenio en pacientes sépticos

Dr. Celso Montoya González,* Dra. Ariadna Hernández Luna,* Dr. José Antonio Villalobos Silva,† Dra. Claudia Olvera Guzmán,† Dra. Janet Aguirre Sánchez,‡ Dr. Juvenal Franco Granillo§

RESUMEN

Introducción: La sepsis es un estado proinflamatorio. En la actualidad el selenio se ha propuesto como una estrategia terapéutica que permite modular esta alteración.

Objetivo: Determinar la utilidad del selenio a dosis altas en pacientes sépticos.

Metodología: Estudio prospectivo, aleatorizado, placebo controlado, doble ciego.

Resultados: Se incluyeron 68 pacientes. Fueron divididos en dos grupos. El grupo tratamiento recibió selenio (1,000 μ g el primer día, 500 μ g el segundo día y 200 μ g los siguientes días). Los puntos finales del estudio fueron disminución de SOFA, APACHE II, mortalidad.

No se encontró diferencia en la mortalidad entre los dos grupos.

Conclusión: La administración de selenio en pacientes con choque séptico mostró mejoría en el curso clínico, sin encontrar diferencia en la mortalidad.

Palabras clave: Selenio, sepsis.

SUMMARY

Introduction: Sepsis is not only a high inflammatory state, it is an abnormal inflammatory response. High doses of sodium selenite could be this searched medication.

Purpose: To investigate possible selenite therapeutic uses in the induced sepsis inflammatory process.

Methods: A prospective, placebo-controlled, randomized, double-blind study was performed with an intention-to-treat analysis in septic patients.

Results: 68 patients were included (placebo, n = 34; selenium, n = 34). Patients received selenium (1,000 μ g on the first day, 500 μ g second day and 200 μ g on de following days). Endpoint was decrease SOFA; APACHE II; Mortality.

Discussion: Continuous infusion of selenium as sodium selenite improve the clinical course in septic shock patients. Mortality rates did not significantly differ between groups.

Key words: Selenium, sepsis.

INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 100 años, grandes avances se han hecho en el campo de la sepsis en términos de fisiopatología, epidemiología, diagnóstico, seguimiento y tratamiento. A pesar de estos cambios, las tasas de mortalidad siguen siendo inaceptablemente elevadas, aun con la detección temprana y

su tratamiento precoz. Al paso de los años, las definiciones han cambiado; la incidencia actual es alrededor de 750,000 casos graves de sepsis que anualmente se presentan en los Estados Unidos, con una tasa de mortalidad de alrededor de 29%. Martín et al informaron del incremento en la frecuencia de sepsis grave en los Estados Unidos, 83 casos por 100,000 habitantes en población de 1979 a 240 casos por 100,000 habitantes al 2000.¹⁻³

La intervención de la nutrición en pacientes sépticos juega ahora un papel crucial en los resultados clínicos de los pacientes; el empleo enriquecido con antioxidantes como terapéutica y estrategia para reducir inflamación pulmonar y sistémica representa un nuevo enfoque innovador, sostenido por diversos estudios sólidos que concluyen la utilización de diversos inmunomoduladores acuñados

* Médico residente de Medicina del Enfermo en Estado Crítico.

† Médico adscrito al Departamento de Terapia Intensiva.

‡ Subjefe del Departamento de Terapia Intensiva.

§ Jefe del Departamento de Terapia Intensiva.

como «gold standard» en antiinflamación, todos ellos basados en resultados alejadores.⁴

Este mecanismo inflamatorio desencadena los efectos clínicos conocidos como fiebre, escalofríos, trastornos de la conciencia, entre otros, y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que es modulado por el propio organismo con diferentes líneas de regulación; los oligoelementos tienen un papel importante en la regulación de esta respuesta exponencial.

El selenio es un micromineral antioxidante que previene las reacciones excesivas de oxidación, se le atribuye su poder antioxidante por las denominadas selenoenzimas. Hasta el momento, han sido descritas aproximadamente 35 selenoenzimas; éstas son proteínas que contienen un residuo de selenocisteína en su sitio activo y en las cuales el selenio constituye su cofactor enzimático. Dentro de las selenoenzimas, las mejor caracterizadas y estudiadas son la glutatión peroxidasa (GPx) y la selenoproteína P (SePP).

Otras dos enzimas de importancia mayor son la tioredoxina reductasa, cuya función es reducir nucleótidos durante la síntesis de ADN y la iodo-tironina deiodinasa, responsable de la conversión periférica de T4 en T3 activa.⁵

El selenio plasmático es transportado 60-70% en la SePP, 30% en la GPx y 10% ligado a la albúmina y lipoproteínas de baja y muy baja densidad (LDL y VLDL, respectivamente).

Durante los estados críticos con hipercatabolismo grave, tales como choque séptico, sepsis severa, trauma grave o pancreatitis, hay un incremento 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 en los estados de SIRS y disfunción orgánica múltiple (DOM). Estos eventos conducen a una deficiencia del estado nutricional de selenio endógeno y que no es posible reponer con el aporte de selenio habitualmente utilizado en el soporte nutricional estándar, que no supera los 50-100 µg/día.⁹⁻¹²

La monitorización del aporte del selenio ha sido ampliamente estudiada, afirmándose que la SePP con relación a la GPx, es un mejor indicador del *status* nutricional de selenio, puesto que la máxima expresión de la actividad SePP requiere una dosis diaria de selenio mayor a la necesaria para optimizar la

actividad GPx. Por lo expuesto, en la actualidad es posible afirmar que la SePP es el «*gold standard*» para evaluar el *status* de selenio y la repleción del pool de selenio en los individuos previamente depletados por un proceso séptico.

En los pacientes críticos la utilización de mayores cantidades del elemento traza radica en dos propiedades fundamentales:

- Función antioxidante o eliminación de radicales libres en el evento agudo; la hipoxia, la hipoperfusión, el daño endotelial y la activación celular, dan origen a grandes cantidades de radicales libres capaces de participar en la defensa frente a procesos infecciosos, pero también capaces de producir daño sobre estructuras celulares y tejidos, activando y perpetuando la respuesta inflamatoria. Glutatión peroxidasa y SePP son un complejo enzimático que contiene selenio y glutatión, están presentes en el citoplasma y al interior de la mitocondria y participan activamente en la protección celular.
- Inmunomodulación. Esta última propiedad reside en los efectos del selenio sobre la optimización de la respuesta inmune celular y humoral mediante la mejoría de los fenómenos de fagocitosis, actividad de las células «*natural killer*», proliferación de los linfocitos T y síntesis de inmunoglobulinas.

La terapia antioxidante en animales con sepsis severa inducida, muestra que el aumento de los niveles de antioxidantes por intervención génica o por aporte exógeno, es capaz de reducir la mortalidad en forma significativa. El aporte exógeno de selenio ha mostrado disminuir la producción de TNF-alfa en respuesta a lipopolisacáridos endovenosos, asociado a disminución de mortalidad.¹³⁻¹⁸

Los pacientes críticos con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) sufren un descenso en los niveles séricos de selenio, así como una disminución en la actividad de las selenoenzimas GPx y SePP; este hecho ha sido definitivamente probado en numerosos estudios clínicos y en modelos de experimentación animal.^{19,20}

En un estudio clínico experimental se demostró que luego de la inducción de una respuesta de fase aguda con la administración de lipopolisacárido (LPS) en ratas se produce un rápido descenso de los niveles plasmáticos y hepáticos de selenio (69.5% y 81.6%, $p < .05$); esta reducción del selenio guarda una relación inversa con el ascenso del reactante de

fase aguda: proteína C reactiva (PCR); por otra parte, este estudio demostró que el selenio a nivel del músculo esquelético, riñones, pulmones, bazo y corazón se incrementa promedialmente 10%, lo cual traduce la redistribución del selenio corporal previamente analizada. En base a esta evidencia se puede afirmar que el daño oxidativo durante la enfermedad crítica puede ser modulado mediante una adecuada estrategia de soporte nutricional, utilizando micronutrientes antioxidantes. El selenio tiene un amplio margen de seguridad; con su administración, se recomienda utilizar dosis inferiores a 1,000 mg/día durante un periodo de tiempo igual o menor a 20 días, destacándose su toxicidad cuando se rebasa 3,000 mg/día durante varios días.²¹⁻²⁵

Existen múltiples estudios que apoyan el aporte exógeno de selenio a dosis mayores de los requerimientos basales en enfermos críticos: en el estudio multicéntrico *Selenium in Intensive Care* se adminis-

tró una dosis diaria de selenio de sodio de 1,000 μ g/día en bomba de infusión continua durante 24 horas y por un periodo de 14 días, precedida de una dosis carga el día 1 de 1,000 μ g, destacándose que esta dosis no se asoció con la aparición de toxicidad atribuible a selenio. En el metaanálisis de Heyland y colaboradores se afirma que la dosis de selenio asociada con una reducción de la mortalidad en pacientes críticos debe ser de 500-1,000 mg/día durante la fase aguda.⁷

En los últimos años, muchos estudios clínicos aleatorizados que han estudiado los efectos del aporte del selenio parenteral han demostrado resultados concluyentes en mortalidad, infecciones, días de ventilación mecánica y días de hospitalización. Sin embargo, en nuestro país será necesario realizar mayores estudios clínicos, prospectivos, multicéntricos y metodológicamente correctos, con la finalidad de redefinir el verdadero rol del aporte nutricional de selenio en los pacientes críticos con

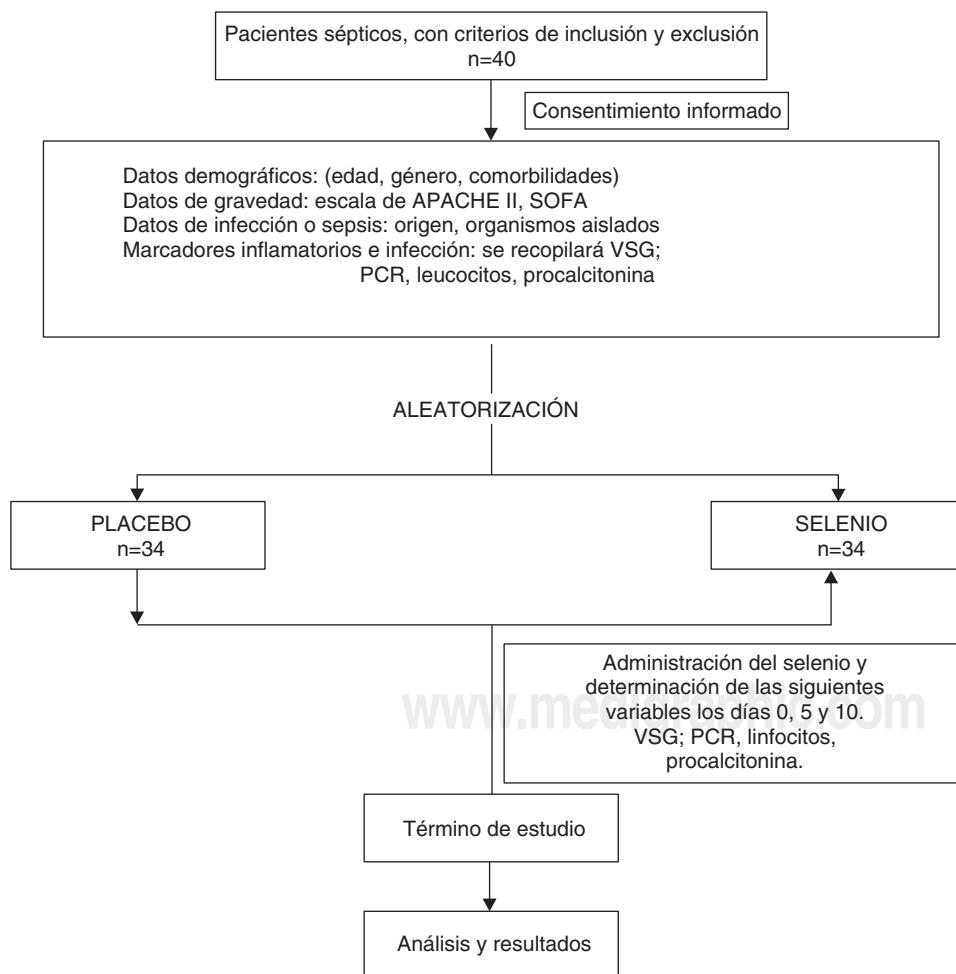


Figura 1. Cronograma de actividades.

respuesta inflamatoria sistemática y disfunción orgánica múltiple.

OBJETIVO

Determinar la utilidad terapéutica del selenio sobre el proceso inflamatorio inducido por sepsis, al reducir el nivel sérico de proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación globular.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó estudio prospectivo, longitudinal, aleatorizado, controlado, doble ciego, que incluyó pacientes que ingresaron a la UTI con diagnóstico de sepsis, edad mayor de 18 años. Sus criterios de exclusión fueron estado pro-inflamatorio crónico (enfermedades reumatólogicas, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico), pacientes embarazadas y pacientes que recibieron nutrición parenteral total. En el periodo comprendido entre octubre de 2007 y febrero 2008.

Se solicitó consentimiento de los familiares bajo información de cada uno de ellos. Todos los pacientes fueron manejados de acuerdo a las metas tempranas en sepsis propuesta por Rivers et al.

Al ingreso se aleatorizaron en dos grupos a través de sobre cerrado y se determinó datos demográficos (edad, género, comorbilidades). A su ingreso y en los días 5 y 10 se realizaron mediciones de APACHE II, SOFA, PCR, VSG, procalcitonina.

El grupo de tratamiento recibió selenio 1,000 μg a su ingreso, 500 μg el segundo día y 200 μg hasta el día final del estudio. El grupo control recibió 100 μg de selenio hasta el final del estudio (figura 1).

RESULTADOS

De octubre de 2007 a febrero 2008 se incluyeron en el estudio 68 pacientes, de los cuales 34 integraron el grupo intervención y 34 el grupo control. La edad promedio fue de 67 ± 15 años.

Las características basales de ambos grupos fueron similares, excepto en el grupo de intervención, en donde existió menor cantidad de linfocitos 0.4 (0.3 - 0.5) vs 0.6 (0.4-0.77) $p < 0.01$, considerado como significado estadístico (cuadro I).

El origen de la sepsis predominó a nivel pulmonar en el grupo control y en el grupo intervención fue a nivel abdominal, segundo lugar fue a nivel abdominal.

El germe aislado con más frecuencia fue *Pseudomonas* en ambos grupos y en segundo lugar *Escherichia coli* (cuadro II).

En el grupo de intervención, se encontró disminución en el día 5 de la evaluación de PCR 7 (5-11) vs 14 (10-18) $p < 0.01$; VSG 8 (6-12) vs 21 (17-29) $p < 0.01$; PCT 2 (1-4) vs 4 (3-5); linfocitos 0.8 (0.79-0.95) vs 0.7 (0.5-0.8) $p < 0.01$. No se encontró modificación en SOFA y APACHE II (cuadro III).

En el día 10 se encontró disminución en el grupo intervención de PCR 2.5 (1-5) vs 10 (8-14) $p < 0.01$; VSG 2 (1-6) vs 17 (10 - 19) $p < 0.01$; PCT 1 (1 - 2) vs 2 (1-2) $p < 0.01$. No se encontró modificación de SOFA, disminuyó APACHE II 10 (9-11) vs 12 (10-16) $p < 0.01$.

Al final del estudio, el tiempo de ventilación mecánica fue en el grupo tratamiento 9 (7-12) vs 13 (8-14) $p < 0.01$. El tiempo de uso de nutrición parenteral fue 8 (7-10) ± 2 días en ambos grupos. Días de estancia intrahospitalaria 12 (12-14) vs 17 (14-20) $p < 0.01$. No se encontraron diferencias significativas en relación

Cuadro I. Características basales del estudio.

Variables	Grupo selenio N = 34	Grupo control n = 34	P
Edad (años), Md (25 th - 75 th)	67 (48 - 76)	65 (58 - 72)	0.64 *
Género femenino, n (%)	14 (41.2)	16 (47.1)	0.63 **
SOFA basal (puntos), Md (25 th - 75 th)	13 (10 - 18)	12 (10 - 14)	0.58 *
APACHE II basal (puntos), Md (25 th - 75 th)	18 (15 - 20)	19 (14 - 20)	0.90 *
Linfocitos basal (10^3 células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	0.4 (0.3 - 0.5)	0.6 (0.4 - 0.77)	< 0.01 *
Bandas basales (%), Md (25 th - 75 th)	10.5 (7 - 14)	12 (8 - 15)	0.54 *
PCR basal (mg/L), Md (25 th - 75 th)	15 (10 - 19)	15 (10 - 18)	0.75 *
VSG basal, Md (25 th - 75 th)	20 (18 - 28)	20 (15 - 29)	0.75 *
PCT basal, Md (25 th - 75 th)	6 (3 - 9)	5 (3 - 6)	0.05 *

Md (25th - 75th): Intervalo intercuartilar y medianas, n (%): Número y porcentaje, PCR: proteína C-reactiva, VSG: Velocidad de eritrosedimentación globular, PCT: Procalcitonina,

* prueba U de Mann-Whitney, ** prueba χ^2 de Pearson.

a la mortalidad (*cuadro IV*). Gravedad de la sepsis y parámetros inflamatorios en el día 10 de estudio.

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio indican que dosis altas de selenio, se presentan como una nueva estrategia terapéutica en pacientes con diagnóstico de

sepsis, como se refiere en un metaanálisis realizado por Matthias et al.

Las dosis utilizadas de carga fueron semejantes a los estudios que han sido realizados. Sin embargo se realizó una variante en la cual las dosis los siguientes días fueron como sigue: el segundo día 500 μ g y los días subsecuentes hasta el final del estudio de 200 μ g.

Cuadro II. Características de las infecciones en la población de estudio.

Variables	Grupo selenio n = 34	Grupo control n = 34	P **
Sepsis origen pulmonar, n (%)	6 (17.6)	18 (52.9)	0.02
Sepsis origen abdominal, n (%)	25 (73.5)	13 (38.2)	“
Sepsis tejidos blandos, n (%)	1 (2.9)	0 (0)	“
Sepsis otro origen, n (%)	0 (0)	1 (2.9)	“
<i>Pseudomonas</i> , n (%)	11 (32.4)	12 (35.3)	0.97
<i>Escherichia coli</i> , n (%)	3 (8.8)	3 (8.8)	“

n (%): Número y porcentaje, ** prueba χ^2 de Pearson, † Prueba exacta de Fisher.

Cuadro III. Gravedad de la sepsis y parámetros inflamatorios en el día 5 de estudio.

Variables	Grupo selenio n = 34	Grupo control n = 34	P *
SOFA día 5 (puntos), Md (25 th - 75 th)	10 (9 - 14)	12 (8 - 14)	0.84
APACHE II día 5 (puntos), Md (25 th - 75 th)	14 (10 - 17)	16 (12 - 19)	0.08
Linfocitos día 5 (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	0.8 (0.79 - 0.95)	0.7 (0.5 - 0.8)	< 0.01
Bandas día 5 (%), Md (25 th - 75 th)	6 (3 - 8)	10 (8 - 14)	< 0.01
PCR día 5 (mg/L), Md (25 th - 75 th)	7 (5 - 11)	14 (10 - 18)	< 0.01
VSG día, Md (25 th - 75 th)	8 (6 - 12)	21 (17 - 29)	< 0.01
PCT día 5, Md (25 th - 75 th)	2 (1 - 4)	4 (3 - 5)	< 0.01

Md (25th - 75th): Medianas e intervalos intercuartilares, PCR: proteína C-reactiva, VSG: eritro-sedimentación globular, PCT: Procalcitonina, VM: Ventilación mecánica, * Mann-Whitney U test.

Cuadro IV. Gravedad de la sepsis y parámetros inflamatorios en el día 10 de estudio.

Variables	Grupo selenio n = 34	Grupo control n = 34	P
SOFA día 10 (puntos), Md (25 th - 75 th)	10 (8 - 12)	10 (8 - 12)	0.59 *
APACHE II día 10 (puntos), Md (25 th - 75 th)	10 (9 - 11)	12 (10 - 16)	< 0.01 *
Linfocitos día (10 ³ células/mm ³), Md (25 th - 75 th)	1.2 (1.2- 1.4)	0.9 (0.8 - 1.0)	< 0.01 *
Bandas día 10 (%), Md (25 th - 75 th)	1 (0 - 2)	6 (4 - 9)	< 0.01 *
PCR día 10 (mg/L), Md (25 th - 75 th)	2.5 (1 - 5)	10 (8 - 14)	< 0.01 *
VSG día 10, Md (25 th - 75 th)	2 (1 - 6)	17 (10 - 19)	< 0.01 *
PCT día, Md (25 th - 75 th)	1 (1 - 2)	2 (1 - 2)	< 0.01 *
Duración NPT (días), Md (25 th - 75 th)	8 (7 - 10)	9 (8 - 10)	0.06 *
VM días (días), Md (25 th - 75 th)	9 (7 - 12)	13 (8 - 14)	0.07 *
EH (días), Md (25 th - 75 th)	12 (12 - 14)	17 (14 - 20)	< 0.01 *
Mortalidad, n (%)	6 (17.6)	8 (23.5)	0.55 **

Md (25th - 75th): Medianas e intervalos intercuartilares, PCR: proteína C-reactiva, VSG: velocidad de eritro-sedimentación globular, PCT: Procalcitonina, NPT: Nutrición parenteral total, EH: Estancia hospitalaria, VM: Ventilación mecánica, * Prueba U de Mann-Whitney.

Son diferentes los estudios que han probado eficacia y seguridad de dosis altas de selenio, como se describe en el metaanálisis realizado por Matthias, en donde se midieron concentraciones basales de selenio y posteriormente se compararon con el grupo control, encontrando que las dosis más altas se presentaron en el día 14 del tratamiento; a su vez fueron monitorizados niveles de enzimas hepáticas y funcionamiento renal, no encontrando alteración a estos niveles.

El selenio es un micromineral antioxidante que previene las reacciones excesivas de oxidación, se le atribuye su poder antioxidante por las denominadas selenoenzimas. Dentro de las selenoenzimas, las mejor caracterizadas y estudiadas son la glutatión peroxidasa (GPx) y la selenoproteína P (SePP).

Nuestro estudio mostró reducción de la respuesta inflamatoria desde la primera evaluación realizada en el día 5 del inicio de selenio y persistió hasta el final del estudio; el día 10 fue la última determinación de marcadores inflamatorios. Este mismo comportamiento se ha descrito al observar disminución de interleucinas y factor de necrosis; los estudios realizados se les ha dado seguimiento hasta por 14 días.

A pesar de observar una respuesta antiinflamatoria, no se logró identificar una diferencia significativa en la mortalidad; sin embargo, no se puede tener una conclusión contundente, ya que el tamaño de la muestra es pequeño.

Las limitantes con las que nos enfrentamos en el desarrollo del presente estudio, fueron el tamaño de la muestra y el desarrollo del estudio en una sola Unidad de Cuidados Intensivos, por lo que la propuesta es desarrollar más estudios que incluyan un número mayor de pacientes, situación que nos permitirá reproducir el efecto del selenio en la mortalidad en pacientes sépticos.

También es necesario incluir en futuros estudios otros marcadores inflamatorios como son interleucinas y factor de necrosis tumoral, los cuales resultan ser más sensibles durante la sepsis.

Con los resultados obtenidos en este estudio de casos y controles, sugerimos que en pacientes con sepsis grave debe incluirse en el tratamiento el selenio, por su efecto antiinflamatorio y por su elevado nivel de seguridad, aunque sabemos que estudios controlados aleatorizados y con tamaño de muestra suficiente nos permitirán definir un mejor nivel de evidencia, pudiendo tener un grado de recomendación más claro.

El selenio se presenta como una estrategia terapéutica nueva que puede ser utilizada en el paciente

séptico, mostrando seguridad y eficacia, como ya ha sido evaluado en diferentes estudios dentro de los que destacan los realizados por Matthias et al.

CONCLUSIONES

- Pudimos evaluar que en el día 5 de aplicar el selenio, se observa un efecto antiinflamatorio, evaluado por la reducción de proteína C reactiva y que persistió hasta el final del estudio.
- No se logró demostrar disminución de la mortalidad al final del estudio. Esta diferencia está en relación con el tamaño de la muestra.
- Así mismo, logramos identificar disminución de los días de ventilación mecánica en el grupo de selenio comparado con el control y el tiempo de estancia en la UCI, mostrando una diferencia significativa.
- Por nuestros hallazgos y por los datos encontrados en la literatura, el selenio se presenta como una estrategia terapéutica alterna para disminuir actividad inflamatoria, que puede ser considerada en los pacientes sépticos.

AGRADECIMIENTOS

A los pacientes y todo el personal: médicos, residentes, enfermeras; que laboran en el Departamento de Medicina Crítica «Dr. Mario Shapiro» del Centro Médico ABC.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348:1546-1554.
2. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
3. Rice TW, Bernard GR. Therapeutic intervention and targets for sepsis. *Annu Rev Med* 2005;56:225-248.
4. Victor VM, Rocha M, De la Fuente M. Immune cells: free radicals and antioxidants in sepsis. *Int Immunopharmacol* 2004;4:327-347.
5. Birringer M, Pilawa S, Flohé L. Trends in selenium biochemistry. *Nat Prod Rep* 2002;19:693-718.
6. Forceville X, Vitoux D, Gauzit R et al. Selenium, systemic immune response syndrome, sepsis and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 1998;26:1536-1544.
7. Heyland DK, Dhaliwal R, Suchner U et al. Antioxidant nutrients: A systematic review of trace elements and vitamins in critically ill patient. *Intensive Care Med* 2005;31:327-337.
8. Angstwurm MW, Schottdorf J, Schopohl J et al. Selenium replacement in patient with severe systemic inflamma-

- tory response syndrome improves clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:1807-1813.
- 9. Zimmermann T, Albrecht S, Kuhne H et al. Selenium administration in patients with sepsis syndrome. A prospective randomized study. *Med Klin* 1997;92(suppl 3):3-4.
 - 10. Avenell A, Noble DW, Barr J et al. Selenium supplementation for critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD003703.
 - 11. Maehira F, Luyo GA, Miyagi I et al. Alterations of serum selenium concentrations in the acute phase of pathological conditions. *Clin Chim Act* 2002;316:137-146.
 - 12. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *Lancet* 2000;356:233-241.
 - 13. Burk RF, Hill KE, Motley AK. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *J Nutr* 2003;133:1517S-1520S.
 - 14. Schomburg L, Schweizer U, Kohrle J. Selenium and selenoproteins in mammals: Extraordinary, essential, enigmatic. *Cell Mol Life Sci* 2004;61:1988-1995.
 - 15. Dogi S, Cepelak I. The facts and controversies about selenium. *Acta Pharm* 2004;54:261-276.
 - 16. Tiran B, Tiran A, Rossipal E et al. Simple decomposition procedure for determination of selenium in whole blood, serum and urine by hybrid generation atomic absorption spectroscopy. *J Trace Elem Elecrlytes Health Dis* 1993; 7:211-216.
 - 17. Sando K, Hoji M, Nezu R et al. Platelet glutathione peroxidase activity in long-term total parenteral nutrition with and without selenium supplementation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1992;16:54-58.
 - 18. Berger MM, Spertini F, Shenkin A et al. Trace element supplementation modulates pulmonary infection rates after major burns: A double blind, placebo controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998;68:365-371.
 - 19. Sattar N, Eatock F, Fell Gs et al. Selenium: An acute-phase reactant? *Amm Clin Biochem* 1997;34:437-439.
 - 20. Neve J. Selenium as a nutraceutical: How to conciliate physiological and supra-nutritional effects for an essential trace element. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:659-663.
 - 21. Burk RF, Hill KE. Selenoprotein P: An extracellular protein with unique physical characteristics and a role in selenium homeostasis. *Annu Rev Nutr* 2005;25:215-235.
 - 22. Beck MA, Nelson HK, Shi Q et al. Selenium deficiency increases the pathology of an influenza virus infection. *FASEB J* 2001;15:1481-1483.
 - 23. Macarthur H, Westfall TC, Riley DP et al. Inactivation of catecholamines by superoxide gives new insights on the pathogenesis of septic shock. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9753-9758.
 - 24. Cowley HC, Bacon PJ, Good HF et al. Plasma antioxidant potential in severe sepsis: A comparison of survivors and non survivors. *Crit Care Med* 1996;24:1179-1183.
 - 25. Prabhu SK, ZAmamiri-Davis F, Stewart JB et al. Selenium deficiency increases the expression of inducible nitric oxide synthase in RAW 264.7 macrophages: role of nuclear factor kB in up-regulation. *Biochem J* 2002;366:203-209.

Correspondencia:
Dr. Celso Montoya González
Sur 136 Núm. 116,
Colonia Las Américas,
Delegación Álvaro Obregón,
Apartado Postal 18901, 01120,
México, Distrito Federal.
Tel. 52-73-47-32
Cel: 044-55-22-20-07-95
celso_montoya@yahoo.com.mx