

# SELENIO Y INMUNIDAD: RENOVANDO IDEAS

Peter F. SURAI & Michele DE MARCO



Una dieta equilibrada es la clave para promover la salud humana. Entre los nutrientes esenciales, se señala que el selenio es deficiente en muchos países del mundo. En los animales, al igual que en los seres humanos, la deficiencia de selenio se asocia a un sistema inmunológico comprometido y a una mayor susceptibilidad a varias enfermedades, incluida la reciente pandemia que causa la COVID-19. La producción de huevos, de carne y de leche enriquecidos con Selenio puede ser un enfoque importante para ayudar a combatir la deficiencia de Selenio en seres humanos.

## Introducción

Hace muchos siglos, las observaciones de Hipócrates sobre la relación entre la salud y la nutrición iniciaron un debate sobre los factores que influyen en nuestra salud. Aunque nuestro estilo de vida es un factor importante, nuestra dieta termina siendo preponderante cuando se trata de la salud. En la mayoría de los países desarrollados, las prácticas nutricionales han cambiado de enfoque, pasando de "combatir las deficiencias nutricionales" a abordar las necesidades nutricionales como forma de mantener la salud a lo largo de la vida de un individuo. Sin embargo, las personas no consumen los mismos alimentos y satisfacen sus necesidades nutricionales de diferentes maneras. Los alimentos

son la principal fuente de micronutrientes y antioxidantes naturales, como la vitamina E, la vitamina C, los carotenoides, los flavonoides, el selenio (Se), etc. Es necesario tener en cuenta que todos los antioxidantes del organismo desempeñan un papel muy importante en su funcionamiento y son fundamentales para mantener el equilibrio de la oxirreducción, prevenir el estrés oxidativo y mantener la salud. La combinación de todos estos factores ayuda a prevenir enfermedades. Los principales antioxidantes del cuerpo actúan juntos y son responsables de la defensa antioxidante; el selenio, en forma de selenoproteína, desempeña un papel prominente en dicha defensa.





Selisseo®

## Deficiencias y necesidad nutricional humana de Se en todo el mundo

Las deficiencias de micronutrientes, incluidos los oligonutrientes esenciales, **afectan a casi 3 billones de personas en todo el mundo**. La disponibilidad dietética de los oligoelementos está fuertemente determinada por su concentración en el suelo. Un ejemplo de estos micronutrientes es el Se, con hasta una de cada siete personas afectadas por el consumo inadecuado de Se, que también se sabe afecta la salud de los animales de granja.

El principal problema relacionado con el consumo de Se es la gran variabilidad de su concentración en los distintos alimentos, la cual está directamente relacionada con las concentraciones de Se en el suelo donde crecen las plantas y los vegetales y donde se crían los animales. Además, la disponibilidad de Se en el caso de las plantas depende de muchos factores, entre ellos el pH, el potencial de oxidación-reducción, la composición mineral del suelo, la tasa de fertilización artificial y la presencia de lluvia. Como las concentraciones de Se en plantas y alimentos de origen animal dependen de su disponibilidad en el suelo, los niveles de este elemento en los alimentos varían enormemente dependiendo de la región en la que se cultiven. Teniendo esto en cuenta, la mayor incidencia de lluvia y las menores tasas de pH del suelo son una tendencia actual, gracias al cambio climático, lo que aumenta la probabilidad de que se produzcan menores concentraciones de Se en seres humanos y animales de producción.

Una proyección actual sobre el cambio climático predijo pérdidas

globales en las concentraciones de Se en el suelo, donde el **66% de las tierras podrían perder hasta el 9,7% de este oligoelemento esencial**. Dichas pérdidas aumentarían aún más la deficiencia de Se a nivel mundial.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) y la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) recomiendan un consumo de 55-85 µg/día de Se en el caso de los adultos. El bajo consumo y la deficiencia de Se pueden ocasionar enfermedades

endémicas y otros problemas de salud, como la enfermedad de Keshan (una enfermedad cardiodegenerativa que se observa a menudo en Keshan, China) y la enfermedad de Kaschin-Beck (una forma de osteoartropatía que causa deformidades en las articulaciones). La tasa de consumo diario de Se varía mucho entre países y regiones. Se han reportado casos de deficiencia de Se en algunas partes de China (zonas de la enfermedad de Keshan), Arabia Saudita, Burundi,

Croacia, Egipto, Nepal, Nueva Guinea y la República Checa, donde las tasas de consumo de Se son inferiores a 30 mg/día. Además, muchos otros países (76% en total), como Alemania, Austria, Bélgica, Brasil, China, Dinamarca, Eslovaquia, Eslovenia, España, Francia, Grecia, la India, Irlanda, Italia, los Países Bajos, Polonia, Portugal, el Reino Unido, Serbia, Suiza y Turquía han reportado zonas en las que existe deficiencia de Se, debido a que las tasas de consumo diario del mismo, inferiores a los 55 mg/día, están por debajo de lo recomendado por la OMS.



## Efectos negativos de la deficiencia de Se en la salud humana y animal

El selenio es un elemento esencial para que los humanos y los animales realicen sus funciones corporales correctamente. Los beneficios del Se para la salud son bien conocidos e incluyen la protección de los tejidos contra el estrés oxidativo, el mantenimiento de la defensa contra las infecciones mediante la modulación de las respuestas inmunológicas e inflamatorias, la modulación del crecimiento y el desarrollo, así como posibles propiedades anticancerígenas.

La deficiencia de Se está asociada con la disminución de la expresión de varias selenoproteínas en el cuerpo, lo que afecta a los principales procesos metabólicos, incluidas la defensa

antioxidante y la homeostasis del sistema de oxirreducción, que son funciones directamente implicadas en la inmunocompetencia y la prevención de muchas enfermedades. Además, los bajos niveles de Se en la población mundial pueden estar asociados con un mayor riesgo de desarrollar cáncer, enfermedades cardiovasculares, Alzheimer, pérdida de cognición y demencia, enfermedad tiroidea autoinmune, problemas de reproducción y fertilidad, artritis reumatoide y varias otras enfermedades. También se ha demostrado que el consumo insuficiente de selenio perjudica la competencia del sistema inmunológico, reduciendo las defensas contra diversas enfermedades virales y bacterianas y contra los metales pesados tóxicos.

## El selenio y la inmunidad

Todos los datos que se han acumulado en estos 20 años indican que el Se está entre los principales agentes inmunomoduladores. El selenio afecta a todos los componentes del sistema inmunológico, incluido el desarrollo y la expresión de respuestas humorales y celulares naturales específicas y no específicas. En general, la deficiencia de Se implica inmunosupresión, mientras que la suplementación adecuada de Se resulta en la mejora y en la restauración de las funciones inmunológicas.

De hecho, se ha demostrado que la deficiencia de Se disminuye la resistencia a las infecciones microbianas y virales, comprometiendo las funciones de los neutrófilos, la producción de anticuerpos y la proliferación de linfocitos T y B en respuesta a los mitógenos y la citodestrucción de los linfocitos T y las células NK. También se ha estudiado la relación entre la nutrición y las infecciones virales, siendo la deficiencia de Se un factor importante en el aumento de la susceptibilidad de los animales y los seres humanos a las enfermedades virales y bacterianas. Ciertamente, como resultado de la deficiencia de Se, la alta producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) y el aumento del estrés oxidativo de un huésped pueden dar lugar a una mayor tasa de mutación viral (Figura 1), lo que da lugar a la aparición de patógenos virales con nuevas propiedades patógenas. Por lo tanto, la deficiencia de Se se asocia con la mutación del genotipo viral, en la que una cepa viral puede pasar de no patógena a patógena. Se ha demostrado que estas mutaciones virales del ARN son más rápidas y duraderas en los individuos con deficiencia de Se que en los individuos sanos, tanto en los seres humanos como en los animales.

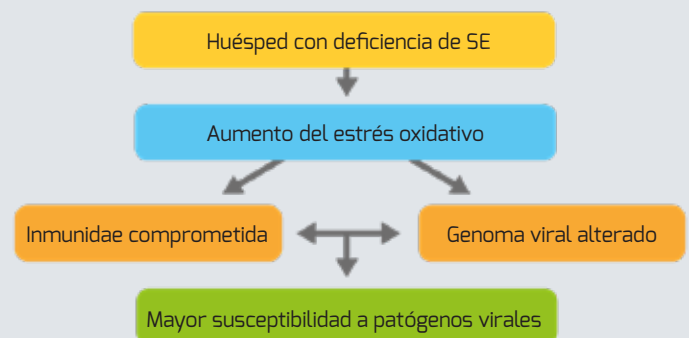


Figura 1. Efectos del Se en las enfermedades virales.

Como ya se mencionó, las infecciones virales suelen atacar la defensa antioxidante aumentando las ERO y suprimiendo la biosíntesis de las enzimas antioxidantes en la célula infectada simultáneamente. Algunos de los virus asociados a la producción de ERO son el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), el virus de la estomatitis vesicular (VSV), el virus sincicial respiratorio (VRS), el virus de la leucemia de células T humanas tipo 1 (HTLV-1) y los virus de la gripe. Las respuestas inmunitarias están estrechamente asociadas a los procesos inflamatorios, y éstos a su vez están asociados a la producción de ERO y al control de los procesos de oxirreducción. Además, las infecciones virales suelen estar relacionadas con las deficiencias de macro y micronutrientes.



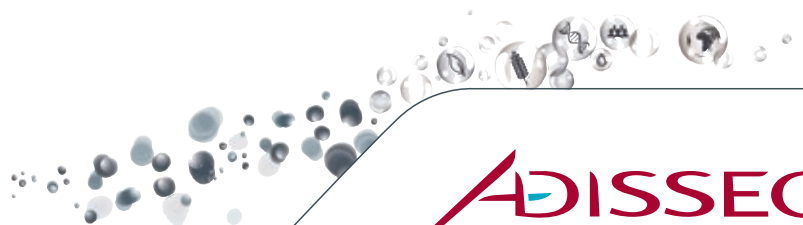


Selisseo®

De hecho, la deficiencia de selenio es común entre los pacientes infectados con virus. Por ejemplo, la producción de ERO puede aumentar la expresión de las citoquinas inflamatorias al aumentar la actividad de NF-κB, y parece probable que el Se modula los procesos inflamatorios e inmunológicos mediante funciones de oxirreducción. La producción corporal excesiva de ERO causa daños en todas las moléculas biológicas, incluidos los ácidos grasos poliinsaturados, las proteínas y el ADN, causando así la agregación de proteínas y el daño a la expresión de los genes. Por ejemplo, el coxsackievirus o virus Coxsackie es un enterovirus que causa la enfermedad de Keshan. Algunas pruebas sugieren que la suplementación de Se podría prevenir el desarrollo de la enfermedad de Keshan al mejorar la inmunidad viral y al evitar las adaptaciones genéticas en el genoma del ARN viral, lo que en conjunto daría lugar a una menor virulencia. En un estudio realizado con ratones deficientes en Se e infectados con una cepa no cardio-virulenta del virus Coxsackie B, éstos presentaron daño cardíaco, mientras que los ratones alimentados con dietas con niveles adecuados de Se no presentaron dicho daño. Esta deficiencia también se ha demostrado en forma de una mayor carga viral en el corazón de ratones con deficiencia de Se y una menor respuesta antígeno-específica de las células T, en comparación con el grupo con una dieta adecuada de Se. De hecho, las formas no virulentas del virus Coxsackie B3 (CVB3) y de la influenza tipo A pueden mutar rápidamente a formas virulentas en huéspedes con deficiencia de Se. Análogamente, un estudio reciente demostró que la administración de suplementos de Se en pollos afectados por virus de la gripe o influenza aviar de baja patogenicidad (H9N2) aumentaba la expresión de genes hacia la respuesta viral, lo que puede dar lugar a una reducción de la cantidad de virus eliminados por las aves infectadas. Una gran cantidad de micronutrientes dietéticos, incluyendo el Se, juegan un papel clave en el mantenimiento de una respuesta inmunológica óptima. Como componente de las selenoproteínas, el Se es necesario para el funcionamiento eficaz de las principales células inmunitarias, incluidos los neutrófilos, los macrófagos, las células NK y los linfocitos T, por lo que una elevada ingesta de Se puede ayudar a aliviar el estrés oxidativo y prevenir una respuesta inmunitaria e inflamatoria incontrolada.

El coronavirus COVID-19 o SARS-CoV-2 causante de la actual pandemia, pertenece al mismo grupo de los coronavirus que dan origen a enfermedades como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), que surgió en 2002, y al Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS). La aparición, el desarrollo, la duración y la gravedad de la COVID-19 dependen de la interacción entre el virus y el sistema inmunológico del individuo, que puede causar estrés oxidativo y dar lugar a una producción elevada y descontrolada de ERO, lo que puede dar lugar a una respuesta inflamatoria sistémica descontrolada y potencialmente mortal. Dado que las personas mayores afectadas por alguna otra enfermedad, como la diabetes, la hipertensión y las enfermedades cardiovasculares, ya se encuentran en un estado de estrés oxidativo, una infección viral de este tipo aumentará su estrés, y ésta es una de las posibles explicaciones de la gravedad de la COVID-19 en esta categoría de pacientes.

En la actualidad, no existe un tratamiento eficaz contra la COVID-19, pero se considera que una buena inmunocompetencia es el factor importante para disminuir las posibilidades de enfermarse. Teniendo esto en cuenta, una buena condición nutricional es extremadamente importante, porque una dieta pobre en Se se considera un importante factor de riesgo para la infección de COVID-19 y su evolución. El efecto de los niveles nutricionales de Se en las tasas de curación de COVID-19 se demostró recientemente en China, evidenciando una asociación significativa entre la tasa de curación y el nivel nutricional de selenio en las ciudades cercanas a Hubei ( $R^2 = 0,72$ , prueba  $F P < 0,0001$ ). Otro estudio similar realizado en Alemania mostró que los pacientes afectados por la COVID-19 tenían deficiencia de Se en la sangre, además de bajas concentraciones de selenoproteínas transportadoras de Se (SELENOP) y una baja secreción de glutatión peroxidasa (GPx3). Se ha demostrado que esta deficiencia de Se es significativa en comparación con los adultos europeos sanos, lo que refleja concentraciones más bajas de tres marcadores diferentes de los niveles de Se. La observación de que la deficiencia de Se es más grave en las muestras obtenidas de no supervivientes en comparación con las de supervivientes de COVID-19 puede indicar que hay cierta relevancia en el papel del Se en la lucha contra la infección y la convalecencia exitosa.





Selisseo®

## Estrategias para hacer frente a la deficiencia de Se en la dieta humana: de la granja a la mesa

Existen muchas opciones posibles para mejorar el consumo de selenio de los seres humanos. Entre ellas figuran la suplementación oral directa, la fertilización del suelo, la suplementación de alimentos básicos (como la harina) y la producción de alimentos funcionales enriquecidos con Se como los huevos, la carne y la leche. Al elegir la mejor estrategia para la administración de suplementos a una población determinada deben tenerse en cuenta varios factores importantes. En general, la principal fuente de selenio dietético varía de un país a otro. Por ejemplo, en el Reino Unido, la carne y sus derivados proporcionan el 32 % de la cantidad diaria de selenio indicada, mientras que los productos lácteos y los huevos representan el 22 % (Figura 2).

- Es un alimento asequible en la mayoría de los países, se consume casi regularmente por todas las personas de diferentes edades y no presenta obstáculos sociales ni religiosos;
- Es un medio seguro de suplementación de Se, ya que para alcanzar la dosis tóxica del mismo a través del consumo de huevos sería necesario comer más de 25 huevos por día durante un largo período, lo cual es poco probable;
- Existen opciones para el enriquecimiento simultáneo de otros nutrientes importantes como el omega 3, la vitamina E y los carotenoides;
- En general, un huevo enriquecido puede contener de 25-35  $\mu\text{g}$  de Se, o aproximadamente el 50% de la recomendación diaria de éste en adultos (55 a 70  $\mu\text{g}$  Se/día).

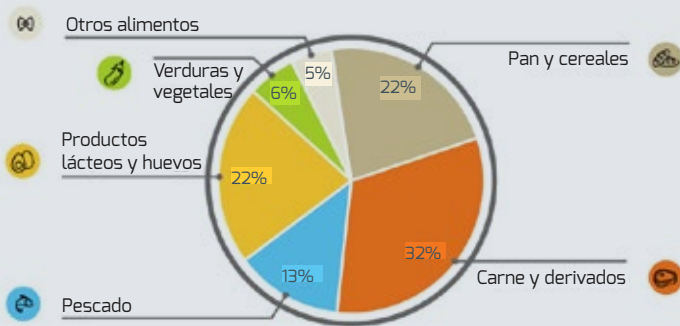


Figura 2. Consumo estimado de Se de diferentes alimentos en el Reino Unido en 1997.

**Entre los productos de origen animal, los huevos enriquecidos con Se son la forma más conveniente de satisfacer las necesidades diarias, ya que son una fuente importante de Se para la población general por las siguientes razones:**







Selisseo®

Antes de la aparición del selenio orgánico como suplemento de la dieta animal, el principal problema en relación con el enriquecimiento de los huevos con selenio era la baja eficiencia de transferencia del selenio inorgánico (en forma de selenito y selenato) al huevo. Incluso altas dosis de selenito en la dieta de gallinas ponedoras no eran capaces de enriquecer el huevo eficientemente con dicho oligoelemento. Es interesante observar que casi todas las marcas de huevo están enriquecidas con selenio orgánico como fuente principal para gallina ponedora en una concentración de 0,3-0,5 mg/kg en el alimento.

**Las observaciones de la producción de huevos con Se en varios países muestran lo siguiente:**

- Los costos de la producción de huevos con Se normalmente no exceden el 2-5% de los costos totales de alimentación.
- La suplementación de Se en gallina ponedora se asocia con una mayor producción de huevos en las aves más viejas, una mejor calidad de la cáscara y del interior de los huevos (Unidades Haugh), así como una mejor conversión alimenticia. Estos parámetros aportan un retorno financiero y mejoran las ganancias a una tasa de 1:3-5. Por lo tanto, las tecnologías disponibles para la producción de productos "Enriquecidos con Se" garantizan un mayor valor para los productos finales producidos, lo que puede ser utilizado como una ventaja, con una inversión casi sin costo para los productores.
- La inclusión adicional de Se en huevos ya enriquecidos (omega-3, vitamina E, yodo, etc.) puede aumentar aún más la calidad del huevo sin un aumento importante del costo.
- Las normas de etiquetado varían mucho de un país a otro; sin embargo, si se duplicara el contenido de Se en los huevos, éstos se colocarían en la categoría de "Enriquecidos con Se" en la mayoría de los países.
- Algunos países (Europa Oriental y Asia) permiten la declaración de los beneficios del Se para la salud, pero en la mayoría de los lugares sólo se pueden añadir sus niveles y compararlos con la recomendación diaria. Aunque sea limitado, este etiquetado representa una gran ventaja para los productores.

Hay grandes expectativas para el aumento mundial de la producción de huevos con Se. Sin embargo, una limitación importante para esta producción es la falta de conocimiento público sobre los efectos benéficos del Se en la salud humana y animal. Sin duda, las empresas productoras de huevo enriquecido deben invertir en la educación del público para aumentar el mercado de este producto.

Muchos tipos de carne (cerdo, res y pollo), así como la leche y los productos lácteos son también importantes fuentes naturales de Se en la nutrición humana. Sin embargo, las concentraciones de Se en la carne varían enormemente, dependiendo del origen geográfico del país de donde procede y del suplemento de Se utilizado. Se sabe que la suplementación dietética con selenito o selenato no es efectiva para aumentar las concentraciones de Se en la carne y sólo el Se orgánico en forma de SeMet en las dietas de pollo, cerdo y bovinos puede realmente aumentar las concentraciones de Se en la carne. Se ha demostrado que cuando se utiliza Se orgánico a una dosis de 0,3-0,5 mg/kg en las dietas de pollo, cerdo y ganado vacuno, es posible producir carne que contenga al menos 25-30 µg/g del oligoelemento (100 g de carne pueden proporcionar > 50% de la recomendación diaria). También hay pruebas de que el Se orgánico incluido en la dieta de vacas, cabras y ovejas también puede ayudar a producir leche y productos lácteos (leche en polvo, queso, yogur, etc.) enriquecidos con Se.

Por lo tanto, el uso de Se orgánico en la dieta de los animales de granja representa una gran oportunidad para aumentar los niveles de Se en la población general, alcanzando los niveles recomendados diariamente. Sin duda, la mayoría de las dietas ya contienen al menos el 50% del selenio recomendado y el problema de la deficiencia de Se en todo el mundo podría resolverse añadiendo huevos, carne, leche y derivados enriquecidos con Se a su dieta diaria. Esto ayudaría a mejorar el estado antioxidante y la inmunocompetencia de la población y a aumentar la resistencia a diversos patógenos/enfermedades.

En conclusión, debe mencionarse que el uso de Se orgánico en la dieta de los animales de producción mejoraría la salud de la humanidad en su conjunto, además de aportar beneficios económicos y bienestar a los propios animales, con una mayor resistencia a las enfermedades y un mejor rendimiento productivo de los animales mantenidos en condiciones comerciales para la producción de huevo, carne y leche. Además, también hay indicios de que la calidad del producto puede mejorarse con el enriquecimiento de Se, en términos de características de calidad, frescura y durabilidad.

Por lo tanto, el concepto de Se orgánico en animales de granja debe convertirse en un enfoque holístico para evitar el riesgo mundial de deficiencia de Se y aportar beneficios diferentes y diversos obtenidos de la granja a la mesa, a través de una inversión libre de costos.

Las referencias están disponibles previa solicitud.

