

Suplementación de elementos esenciales



M.H.Torre
Química Inorgánica, DEC
Curso CYTED, 2009

Química Inorgánica Medicinal

- Compuestos para la suplementación de elementos esenciales
- Compuestos para la remoción de elementos esenciales
- Compuestos metálicos para diagnosis
- Compuestos con actividades farmacológicas definidas

Química Inorgánica Medicinal

- **Compuestos para la suplementación de elementos esenciales**
- Compuestos para la remoción de elementos esenciales
- Compuestos metálicos para diagnosis
- Compuestos con actividades farmacológicas definidas

Criterios de esencialidad



Elemento esencial: definiciones

- **Elemento requerido para el mantenimiento de la vida**
- **Elemento cuya ausencia o defecto produce disturbios los cuales se revierten una vez incorporados**
- **G.C.Cotzias (conceptos bioquímicos):** Elemento,
 - presente en tejidos de animales diferentes a concentraciones comparables
 - cuya deficiencia produce anomalías fisiológicas o estructurales independiente de la especie
 - cuya incorporación revierte las anomalías
 - cuyas anomalías van acompañadas por cambios bioquímicos

Elementos esenciales

■ COMPONENTE MAYORITARIO
■ TRAZA
■ ULTRAMICROTRAZA

H																			He
Li	Be											B	C	N	O	F			Ne
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl			Ar
K	Ca	Sc	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	Ga	Ge	As	Se	Br			Kr
Rb	Sr	Y	Zr	Nb	Mo	Tc	Ru	Rh	Pd	Ag	Cd	In	Sn	Sb	Te	I			Xe
Cs	Ba	La	Hf	Ta	W	Re	Os	Ir	Pt	Au	Hg	Tl	Pb	Bi	Po	At			Rn
Fr	Ra	Ac	Unq	Unp	Unh	Uns													
		La	Ce	Pr	Nd	Pm	Sm	Eu	Gd	Tb	Dy	Ho	Er	Tm	Yb	Lu			
		Ac	Th	Pa	U	Np	Pu	Am	Cm	Bk	Cf	Es	Fm	Md	No	Lr			

Tipos de deficiencias

- 1 **Primaria**
- 2 **Secundaria**
- 3 **Patológicas**

Deficiencia primaria

- **Necesidades de Cu aportadas por alimentos: 2-3 mg/día para adultos**
 - Alemania, EE.UU, Suecia < 1mg/día (RSD grande)
- **Alimentos pobres en elementos esenciales**

Acumuladores de Se	cultivos
bueno	Crucíferas (brócoli, radicha, berro, repollo, nabo, mostaza) Liliáceas (cebolla) Leguminosas (trébol, arvejas)
malos	Compositae (lechuga, alcaucil) Gramíneas (trigo, avena) Umbelíferas (zanahorias)

Deficiencia secundaria



Deficiencias por patologías

- Síndrome de Menkes (o enfermedad del pelo hirsuto) difícil de diagnosticar en etapas tempranas

- Efectos: poca ganancia de peso, ictericia transitoria, desbalance ténico, letargia, trastornos mioclónicos, fragilidad de huesos, deterioro neurológico, y muerte (entre 6 meses y 3 años)



- Enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X que aparece en frecuencia alta (1 caso en 50.000 a 250.000).

- Causada por una mutación del gen ATP7A

Deficiencias por patologías

- Esteatorrea: defectos de la digestión y absorción de las grasas lo que aumenta la concentración en las heces

- Ausencia de algún cofactor

Deficiencia de elementos esenciales

Elemento	Efecto de su deficiencia
V	Retardo en crecimiento, probl. reproducción
Cr	Tolerancia a la glucosa, opacidad de córnea, aumento de lípidos en suero
Mn	Defecto en estructura ósea, probl. reproducción
Fe	Anemias
Co	Anemias, anorexia, retardo del crecimiento
Ni	Retardo de crecimiento, probl. reproducción

Deficiencia de elementos esenciales

Elemento	Efecto de su deficiencia
Cu	Anemias, ataxia, probl. óseos, enfermedad de Menkes
Zn	Anorexia, hipogonadismo, probl. de crecimiento, dermatitis, hiperqueratosis, depresión de respuesta inmune
Mo	Retardos de crecimiento, queratinización deficiente
Mg	Problemas cardíacos

Suplementación: factores a tener en cuenta

- Sexo, edad / velocidad de crecimiento del tejido
- Estado general (preñez, situaciones de estrés)

Etapa	Edad	masculino	femenino	Fe (mg/día)
Bebes	0-12 meses	2-3	2-3	
Niños	1-13 años	3-8	3-8	
Adol.	14-18 años	11	9	
Adultos	≥ 19 años	11	8	
Preñez	≥ 19 años	-	11-12	

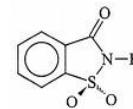
Suplementación: factores a tener en cuenta

- Actividad de la persona
- Alimentos de los 5 continentes
- Otros alimentos consumidos en la dieta

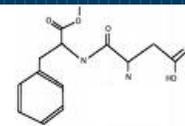


- Concentración del elemento vs biodisponibilidad (aditivos)

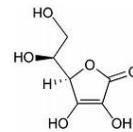
Aditivos alimentarios



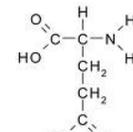
sacarina



aspartamo



Ácido ascórbico



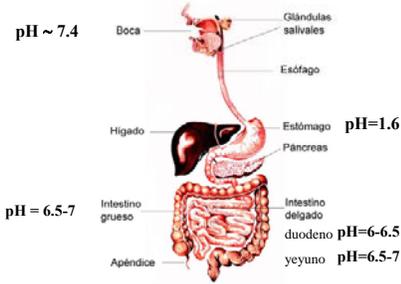
Ácido glutámico

Es difícil establecer tablas de ingesta diaria recomendada

Vías de suplementación

enteral y parenteral

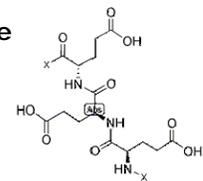
- Preferentemente llegada al intestino de forma soluble
- Radios pequeños (6000Da)
- Alto % de formas no iónicas
- Alto coeficiente de partición lípido/agua



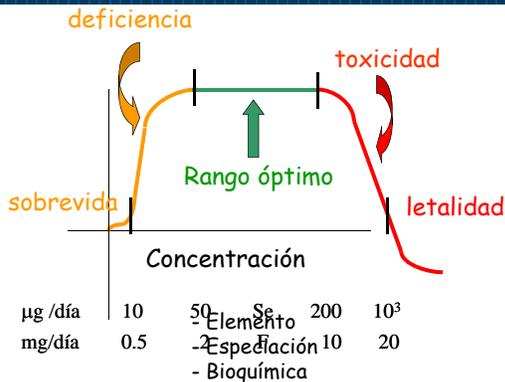
Estrategias

Ligandos adecuados

- Ácido poli-γ-glutámico producido por *Bacillus natta* que actúa como solubilizante
- Duplica la absorción en el intestino delgado de muchos metales
- No deja gusto astringente



Curvas de Bertrand



Estudio de la suplementación

Estudios bioquímicos del proceso de absorción

YM Shah *et al.*, Intestinal hypoxia- inducible transcription factors are essential for iron absorption in iron deficiency
Cell Metabolism 9(2) 2017

Efectos fisiológicos de la suplementación

GA Kandhro *et al.*, Effect of zinc supplementation on the zinc level in serum and urine and their relation to thyroid hormone profile in male and female goitrous patients
Clinical Nutrition 28 (2009) 162-168.

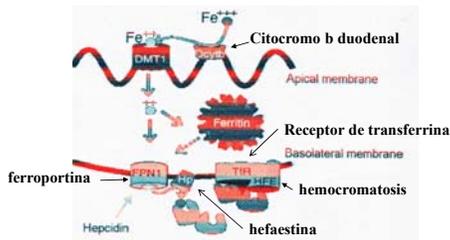
Estudio de los alimentos

K. Paraskevi *et al.*, Nutritional value and metal content of wild edible mushroom collected from West Macedonia and Epirus, Greece
Food Chemistry, 115, 4 (2009) 1573-1580

Formas activas y Formas farmacéuticas

Suplementación de Fe

- Aporte dietario recomendado: 10-15 mg/día (adulto)
- Absorción

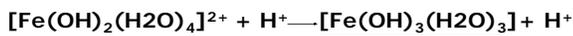


Ejemplos de compuestos para la suplementación: Fe

Fe: Martindale's Extra Pharmacopoeia lista más de 40 preparaciones con Fe

P.A.	F.F.	dosis (mg Fe)
FeSO ₄	Comp.	40-105
Fe(II)fumarato	Comp.	10-65
Fe(II) gluconato	Comp.	35
Fe(II)glycyl sulfato	Comp. y sol.	25-100
Fe(II) succinato	Sol.	37
Fe(II)EDTA	Sol.	27.5
Fe(II) sorbitol	Iny.	50 mg

Hidrólisis de sales de Fe(III)



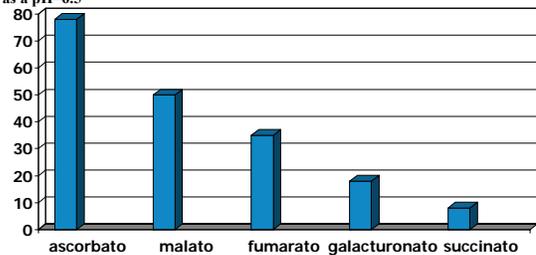
→ ...

$$K_{ps_{\text{Fe}(\text{OH})_2}} = 10^{-15.1}$$

$$K_{ps_{\text{Fe}(\text{OH})_3}} = 10^{-38.7}$$

Porcentaje de especies neutras Fe(II)-L a pH=6.5, con especies carboxílicas

% de especies de Fe(II) neutras a pH=6.5

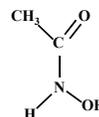


Ejemplos de compuestos para la suplementación: Fe

- Deficiencia secundaria con: bicarbonatos, carbonatos, oxalatos, fosfatos por formación de compuestos insolubles
- Fe⁰ (5 μm)
- $\text{Fe} + 5\text{CO} = \text{Fe}(\text{CO})_5(\text{g}) = \text{Fe} + 5\text{CO}$

Ejemplos de compuestos para la suplementación: Fe

- Fe(III)(acetohidroxiámico)₃



- Complejos con EDTA: Na[FeEDTA(H₂O)]·2H₂O, Na₄[(FeEDTA)₂O]·3H₂O
- Hierro polimaltosa: hidróxido férrico e isomaltosa (bajo potencial irritante sobre la mucosa gástrica)

Ejemplos de compuestos para la suplementación: Zn

- Elemento intracelular más abundante.
- Participa en más de 300 enzimas Zn-dependientes y existen 2000 factores de transcripción asociados al Zn.
- Rol en el crecimiento, desarrollo neurológico, función inmune, reparación de heridas y reproducción.
- Usos: estimulante de la respuesta inmunitaria, complemento nutricional.

Factores dietarios que reducen la absorción de Zn

- Aporte dietario recomendado: 7-25 mg/día.
- R Fitato/Zn=15 disminuye al 50% la absorción de Zn.
- Interacción con fármacos:
 - Precipitación: valproato (anticonvulsivante)
 - Quelación: penicilamina, dietilentriamina pentaacetato, ethambutol
 - Aumento de la excreción: diuréticos

Compuestos para la suplementación de Zn

P.A.	F.F.	Dosis (mgZn)
ZnSO ₄	Comp.	50
Zn-gluconato	Comp.	50
Zn-acetato	Comp.	50
Zn + Vit C, B, A y E	Comp.	25

- Efectos adversos: gastrointestinales
- Zn₂(OH)₂Cl₂·H₂O

Ejemplos de compuestos para la suplementación: Mg y Ca

- Mg es el segundo catión más abundante en los fluidos intracelulares.
- Es cofactor de numerosas enzimas.
- El organismo es muy eficiente en mantener concentraciones normales por lo que es (era?) raro encontrar deficiencias.
- Actualmente por estrés, ejercicios excesivos y dietas estrictas aparecen deficiencias.
- Requerimientos nutricionales: 200-400 para mujeres y 250-420 mg/día para hombres.
- Usos: prevención y tratamiento de la carencia de Mg (oral), en eclampsia y taquicardia ventricular (parenteral)

Compuestos para suplementar Mg

- Cloruro (gts), gluconato (comp.), lactato (comp.), óxido (comp.), acetato (comp.), sulfato (I/V), etc.
- complejos con AA, [Mg(L-Hasp)Cl]. 3 H₂O
- Un tercio del Mg administrado oralmente es absorbido por el intestino delgado.
- El Mg administrado oralmente por sales es absorbido muy lentamente

Suplementación de Ca

- El Ca es usado como recalificante (oral o parenteral) y para corrección de la calcemia (parenteral)
- Requerimientos nutricionales (mg/día): 270 (lactante), 500 (1-3 años), 800 mg, 1000 (19-50 años), 1300 (adolescentes, embarazo y lactancia), >51 años 1200.

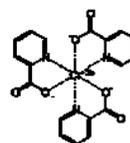
Compuestos para suplementar Ca

P.A.	F.F.	Dosis (mgCa)
citrato	Comp.	200
carbonato	Comp.	500
Lactato-gluconato	Comp. ef.	500
cloruro	Sol.	1000

•El Ca y la vit. D son necesarios para el proceso de osteogénesis.

Otros elementos

M	Requer. $\mu\text{g}/\text{día}$	P.A
Cr	25	CrCl_3 $\text{Cr}(\text{picolinato})_3$
Mn	275	$\text{MnCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ $\text{MnSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$
Co	-	$\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$



Cu: un problema geomédico en la cuenca lechera II (Salto, Uruguay)
Diagnóstico, causas y soluciones mediante suplementación con compuestos de coordinación

Geología Médica: área interdisciplinaria

Investiga la relación entre el entorno natural geológico y la salud o la incidencia de enfermedades en seres humanos, animales o plantas

No estudia solo la influencia de elementos tóxicos sino de elementos esenciales en exceso o en defecto

Cobre y salud

- Cobre es uno de los elementos esenciales traza.
- Existen numerosas enzimas cobre-dependientes: citocromo c oxidasa, superóxido dismutasas, tirosinasa, lisil oxidasa, dopamina-hidroxilasa, amino oxidasa, ceruloplasmina, ferroxidasa, entre otras.
- Cuando la concentración de Cu es baja, la actividad de estas enzimas decrece y diferentes desórdenes pueden aparecer.
- Es difícil relacionar estos desórdenes con la deficiencia de Cu y usualmente se usan tratamientos sintomáticos.

Síndrome de crecimiento

- ❖ Anemia
- ❖ Bajo peso
- ❖ Deformidades óseas
- ❖ Diarreas persistentes
- ❖ Baja producción lechera
- ❖ infertilidad
- ❖ despigmentación
- ❖ infecciones



Síndrome de crecimiento

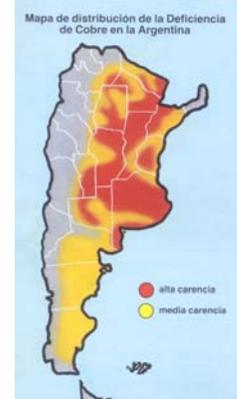


Bajo crecimiento



Despigmentación e infección

Deficiencia de Cu en Argentina



Propuesta

- Evaluar los diferentes establecimientos con "síndrome de crecimiento" para comprobar la deficiencia de Cu
- Buscar las causas de dicha deficiencia
- Buscar soluciones que sirvan al productor

Evaluación de los diferentes establecimientos con "síndrome de crecimiento"

- Establecimientos con diferente tamaño de producción animal
- Unidad de muestreo: vacunos hembra, raza Holando, sin suplementación mineral
- Cupremias en suero vacuno (AAS)

Niveles de cupremia inicial ($\mu\text{g/mL}$)

Cupremia	%	N ^o vacas	Establecimiento							
			1	2	3	4	5	6	7	8
Marginal ^a	30	46	1	2	6	0	5	18	11	3
Adecuado ^b	70	109	22	6	4	18	35	2	9	13
Promedio	-	-	0.79	0.81	0.56	0.87	0.78	0.53	0.57	0.81
SD	-	-	0.10	0.21	0.11	0.16	0.16	0.07	0.11	0.42

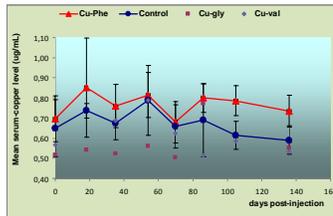
^amarginal: $0.30 < \text{cupremia} < 0.60 \mu\text{g/mL}$.

^badecuado: $\text{cupremia} > 0.60 \mu\text{g/mL}$.

Suplementación de Cu

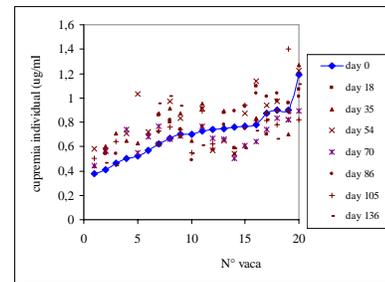
- Síntesis y caracterización de los complejos Cu-AA (AA= Gly, Ala, Val, Ile, Phe) y CaCuEDTA (Glipondin de Köning)
- Diseño de la forma farmacéutica y preparación de inyectables de $\text{Cu}(\text{AA})_2$ en propilenglicol, dosis 100 mg Cu/ 5 mL
- Estudio de la efectividad de los complejos como nutrientes
- EDA y Estudio de covarianza

Tratamientos con Cu-aminoácidos en "las Casuarinas"



- tratadas con $[\text{Cu}(\text{Phe})_2] = 20$ y control = 20
- análisis de covarianza: el tratamiento con $[\text{Cu}(\text{Phe})_2]$ fue estadísticamente significativo ($P < 0.001$)
- No se observaron pápulas en la zona de inyección

Variación individual de la cupremia post inyección con $\text{Cu}(\text{Phe})_2$



Estado corporal

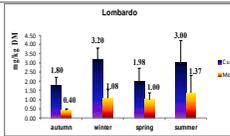
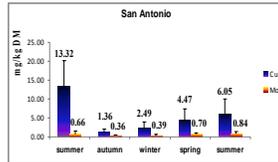
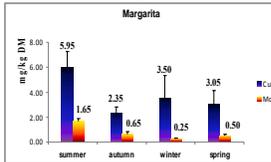


- Estado corporal establecido por INIA
- El estado corporal de los animales tratados con $[\text{Cu}(\text{Phe})_2]$ aumentó de 2 a 3 o 4

Buscar las causas de dicha deficiencia: Análisis de pasturas

- Toma de muestra por "hand clipping" basado en la selectividad animal
- Se analizó:
 - Cu por AAS
 - Mo por AAS
 - S por método turbidimétrico
 - P por método de SnCl_2

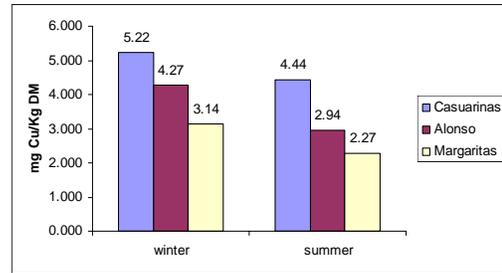
Variación estacional de Cu, Mo y S en pasturas



Reference values:
 mg Cu/ kg DM > 10
 mg Mo/ kg DM: 0.1 - 100
 % S DM = 0.3 - 0.5

0.05 < %S DM < 0.17

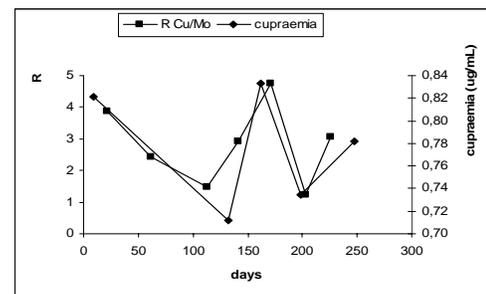
Cu en pasturas 2008-2009



"Biodisponibilidad verdadera de Cu"

- Suttle and McLauchlan
- $\log BV_{Cu} = -0.0019 [Mo] - 0.0755 [S] - 0.0131 [Mo.S] - 1.153$
 [Mo] mg/Kg [S] g/Kg DM
- Biodisponibilidad de Cu = $[Cu]_{ppm} \times BV$

[Cu] / [Mo] vs cupraemia

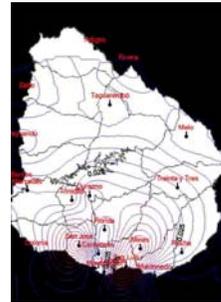


Análisis de pasturas

- 90% de las muestras presentaron baja concentración de Cu
- Baja concentración de Mo y S en todas las muestras
- Resultados preliminares muestran variación estacional (aumento de Cu en verano y descenso en otoño)

Niveles de Cu en aguas naturales

- En Salto nunca se superó 40 ppm (especificación 100 ppm)
- Valores algo mayores en zona metropolitana (efecto antropogénico)
- Su valor medio es muy inferior al de referencia



Análisis según método SWWA-APHA 20th, 3500-Cu A (AAS, con aire/acetileno en un equipo Perkin Elmer 5000.

El análisis estadístico hecho con la versión 2.8.0 de R.

Valor de referencia (UNIT 833:2008 norm) : 1 mg/L

Conclusiones

Se ha detectado un problema geomédico en la región, especialmente en ciertas localidades

El tratamiento con $[Cu(Phe)_2]$ fue efectivo como suplemento y no produjo pápula.

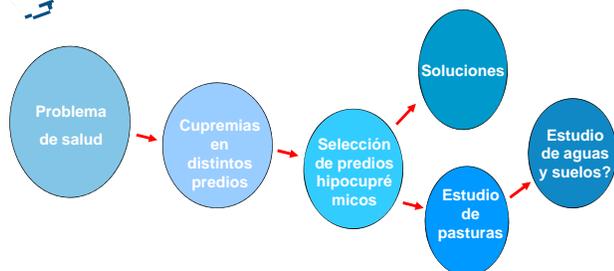
Conclusiones

El 90% de las pasturas presentaron niveles de Cu menores a 10 mg/kg. Las concentraciones de Mo y S fueron bajas

Bajos niveles de Cu fueron encontrados en aguas de la región

Deficiencia primaria ———> Suplementación

Evolución de la investigación



E. Kremer *et al.*, *Metal Ions in Biology and Medicine*, Vol 6, 537 (2000)

M.H.Torre *et al.*, *Livestock Production Science* 95, 49-56 (2005)

M.H.Torre *et al.*, *Trace Elements in Food and Risk of human*, vol. 3, 118-122 (2009)

Grupo de trabajo

UDELAR:

Facultad de Química

Inés Viera, Gianella Facchin, E. Kremer (Química Inorgánica, UAA)

José Fuentes (Matemáticas)

Facultad de Veterinaria (Regional Norte)

Julio Irigoyen, Teresita Porochin, Verónica Di Donato

Facultad de Agronomía (Estación Experimental, Salto)

Sylvia Saldanha

Facultad de Ingeniería (Departamento de Análisis)

Juan Bussi, Mauricio Ohanian

UNLP:

CEQUINOR: E.J. Baran

Apoyo económico

- Fondo Clemente Estable (Proyecto 3009), 1997: "ESTUDIO DE LA DEFICIENCIA DE COBRE EN VACUNOS DE LA CUENCA LECHERA DE SALTO (URUGUAY) Y BUSQUEDAS DE SOLUCIONES EFECTIVAS MEDIANTE COMPUESTOS DE COORDINACION" (M.H.Torre, Julio A. Irigoyen)
- INIA/Lia (Proyecto 08), 2002: "SINDROME DE CRECIMIENTO EN LA CUENCA LECHERA II: DIAGNOSTICO Y SOLUCIONES" (M.H.Torre, J.Irigoyen y E. Berreta)
- PEDECIBA/Química

Suplementación con Se en pacientes críticos con SIRS y SIRS/DOM



By Josephine Wall

Propiedades del Se

- Elemento representativo (Gr16)
- No metal
- Est. de oxidación: -2, 0, +4 y +6
- Presenta una química aniónica en solución; la especiación depende de E y pH.
- Química similar a la del S

Diferencia entre Se y S

- Se/S = 1/5000 (regla de la abundancia)
- Diferente comportamiento redox
 - 0.93
$$\text{SO}_4^{2-} \longrightarrow \text{SO}_3^{2-}$$
 - 0.05
$$\text{SeO}_4^{2-} \longrightarrow \text{SeO}_3^{2-}$$
- H₂Se (HSe⁻) es más fuerte que H₂S (HS⁻)
Esto hace que a pH fisiológico los restos aminoacídicos que contienen sulfhidrilo permanezcan protonados mientras que los que tienen selenohidrilo estén prácticamente disociados en forma total

Formas químicas de Se en el entorno

Est. de oxidación	Forma química	localización
Se ²⁻	selenuros (Se ²⁻ , HSe ⁻ , M(II)Se)	corteza
Se ⁰	elemental	corteza
Se ⁴⁺	selenito (SeO ₃ ²⁻ , HSeO ₃ ⁻ , H ₂ SeO ₃)	agua
Se ⁶⁺	selenato (SeO ₄ ²⁻ , HSeO ₄ ²⁻ , H ₂ SeO ₄)	agua
Se orgánico	(CH ₃) ₂ Se, selenometionina, selenocisteína	Atmósfera y org. vivos

Bioquímica del Se

- Desempeña un papel antioxidante similar al de la vit. E (en las membranas), Se (en el citosol) y antiinflamatorio.
- Participa en sistemas defensivos frente a la degradación oxidativa de estructuras biológicas por parte de radicales libres y/o peróxidos
- Proteínas con Se presentan funciones antioxidantes, estructurales y de transporte : **glutathion peroxidasa**, selenoproteína P, iodotironina deiodinasa, tioredoxina reductasa, etc.

Glutatión peroxidasa

- Contiene selenocisteína
- $\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \longrightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$
 $2 \text{GSH} + \text{R-OOH} \longrightarrow \text{R-OH} + \text{GSSG} + \text{H}_2\text{O}$
- Mecanismo propuesto:
 - $\text{Enz-Se-H} + \text{ROOH} \rightarrow \text{Enz-Se-OH} + \text{ROH}$
 - $\text{Enz-Se-OH} + \text{GSH} \rightarrow \text{Enz-Se-S-G} + \text{H}_2\text{O}$
 - $\text{Enz-Se-S-G} + \text{GSH} \rightarrow \text{Enz-Se-H} + \text{GSSG}$

Efectos de la deficiencia de Se en animales

- Daños hepáticos (ratas)
- Diatesis exudativa (aves de corral)
- Distrofia muscular (white muscle disease) (vacunos y ovinos)
- Infecciones con desórdenes cardíacos (Mulberry heart disease) (cerdos)
- Problemas reproductivos (ovejas)

Efectos de la deficiencia de Se en el hombre

- Enfermedad de Keshan: cardiopatía endémica que se da en niños hasta 15 años, llevándolos a la muerte. Actualmente se suplementa con 0.5-1 mg de selenito de sodio semanalmente
- Enfermedad de Kashin-Beck: desórdenes graves en la estructura ósea, debilitamiento muscular
- Compromiso inmunológico
- Estrés oxidativo

Enfermedad de Kashin-Beck



SIRS/DOM (Respuesta Inflamatoria Sistémica/ Disfunción Orgánica Múltiple)

SIRS

- Reacción inflamatoria exagerada que compromete órganos y sistemas a distancia de la injuria inicial.
- El SIRS se define por dos o más de los siguientes parámetros: Frecuencia cardíaca > 90/min; Polipnea > 20/min y/o $paCO_2 < 32$ mmHg; Temperatura rectal > 38°C ó < 36°C; Leucocitosis > 12.000/mm³ ó < 4.000/mm³ ó > 10% de formas inmaduras.

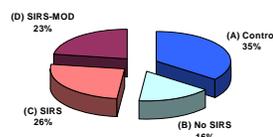
SIRS/DOM (Respuesta Inflamatoria Sistémica/ Disfunción Orgánica Múltiple)

- El SIRS progresa a un síndrome de DOM definido como la incapacidad potencialmente reversible de uno o más órganos o sistemas, en mantener la homeostasis sin una intervención terapéutica.
- El complejo SIRS-DOM continúa presentando una elevada mortalidad, a pesar de los avances en la antibioticoterapia y en la terapia de sostén del DOM.

Proyecto

- **Objetivo:** Buscar nuevas estrategias terapéuticas, sin oponerse a la terapéutica convencional, que contribuyan a mejorar el pronóstico de estas graves entidades.
- **Etapas:**
 - Evaluar el estado de Se en población normal y en pacientes críticos con y sin SIRS.
 - Evaluar la influencia del nivel nutricional de Se con la actividad de la GPx y la severidad en el SIRS.
 - Suplementar los pacientes con SIRS/DOM con ácido selenioso y selenito de sodio, en altas y muy altas dosis
 - Ver si disminuye la mortalidad a los 28 días, como resultado de la suplementación.

Criterios de inclusión y exclusión



Inclusión: con SIRS; DOM, pacientes críticos sin SIRS hasta 48 h luego de la admisión en CTI.

Exclusión: edad <18, embarazo, reanimación cardiopulmonar o negarse a participar en el estudio

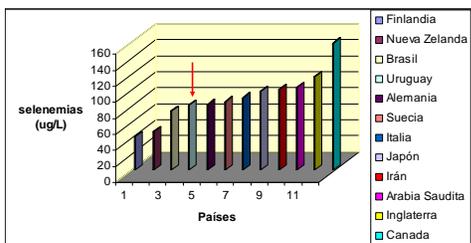
Análisis

- Muestras de sangre obtenidas en condiciones estandarizadas
- Muestras congeladas previo al análisis
- Selenemia por AA (límite de detección: 15 µg/L, límite de cuantificación: 20 µg/L)
- GPx: oxidación de glutatión(GSH) a glutatión oxidado (GSSG), catalizado por GPx, y luego acoplamiento con la reacción de GSSG a GSH usando glutatión reductasa y NADPH

Selenemias y actividad GPx promedio

	A	B	C	D
N	23	7	13	16
Mort.	-	1	2	8
Se (µg/L)	72.8±13.1	72.4±4.6	51.9±20.6	42.5±19.9
GPx (U/mL)	0.72±0.16	0.61±0.13	0.38±0.25	0.26±0.13

Selenemia en diferentes países



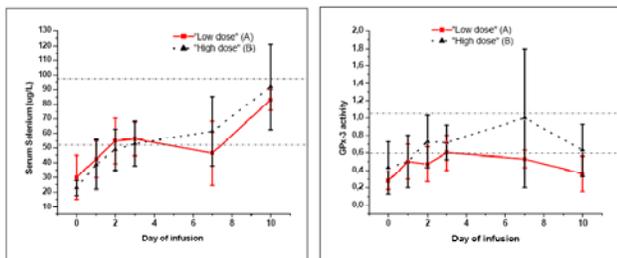
N=32

S. Teimourian y col. Nutrition journal, 4, 32, 2005

Suplementación

- Pacientes de CTI divididos en dos grupos (A y B) y 10 pacientes blanco.
- Grupo A/B: dosis 1200/2000 µg en 2 horas y 800/1600 µg/día por infusión continua de ácido selenioso (Lab. Rivero) por un período de 10 días.
- Kruskal Wallis y Mann Whitney U-test; $p < 0.05$ (considerado estadísticamente significativo).
- Protocolo aprobado por el Comité de ética del Hospital de Clínicas.

Suplementación con ácido selenioso



Efectos fisiológicos

- Reducción de la neumonía precoz (hasta los 5 días) en ventilados
- Pacientes menos graves (hemodinamia, intercambio de gases, función hepática, etc.)
- Menor número de muertes?

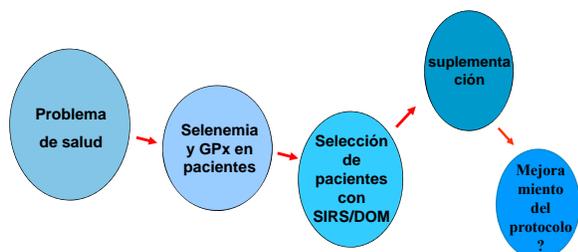
Conclusiones del EDA

- Los niveles de Se en Uruguay parecen ser más bajos que los de otras poblaciones.
- SIRS está asociado con una disminución de Se. En los grupos C y D, Se y GPx son más bajos que en los grupos A y B.
- Suplementación: las selenemias aumentan hasta los 10 días post enrolamiento, la GPx comienza a descender en el entorno de los 7 días.

Perspectivas futuras

- Cambios en el protocolo de suplementación
- Hallar explicación para el descenso de GPx después del 7 día
 - Suplementar con Se + glutamina + cisteína

Evolución de la investigación



W. Manzanares *et al.*, Intensive Care Med.(2009) 35, 882

W. Manzanares *et al.*, Nutrition (en prensa)

Grupo de trabajo

- Dres. W. Manzanares y A. Biestro, Hospital de Clínicas (CTI), Facultad de Medicina
- Dras. María H. Torre y Gianella Facchin, Química Inorgánica, Facultad de Química
- Dra. N. Mañay, Toxicología, Facultad de Química

Apoyo económico de CONICYT, CSIC y PEDECIBA Química

Suplementación con Se, Zn y Mn para cáncer

