

Selenio: Elemento Controversial en Nutrición

JOSÉ FÉLIX CHÁVEZ
Instituto Nacional de Nutrición

INTRODUCCION

El elemento selenio fue descubierto en 1817 por el químico sueco Jöns Jakob Berzelius mientras examinaba el sedimento proveniente de una fábrica de ácido sulfúrico en la ciudad de Gripsholm, Suecia (1). Presenta semejanza con el azufre y el telurio, formando una serie de compuestos de análoga formulación y similares propiedades, diferenciándose fundamentalmente los compuestos inorgánicos del selenio de los del azufre y del telurio, en que aquéllos, tales como selenuro de hidrógeno y ácidos selenioso y selénico, son relativamente inestables, originando selenio elemental en la presencia de débiles agentes óxido-reductores (2). Es obtenido comercialmente como un importante subproducto en la refinación electrolítica del cobre (3, 4), principalmente en los Estados Unidos y el Canadá.

Durante mucho tiempo la importancia biológica del selenio estuvo relacionada a sus propiedades tóxicas en animales, siendo interesante destacar literatura que data de 1842, relacionada con dichas observaciones (5). Sin embargo, no ha sido sino en el transcurso de los últimos años cuando el problema del selenio ha experimentado un notable cambio de dirección al descubrirse su relación funcional con la vitamina E y su posible carácter de elemento traza indispensable en el normal mantenimiento y desarrollo de muchas especies de animales. Estos hechos han dado lugar a una situación enteramente diferente, al encauzar la atención de los investigadores sobre la acción fisiológica y metabolismo del selenio en el organis-

mo, en marcado contraste con las iniciales consideraciones referidas específicamente a su toxicidad.

Con motivo de no existir en idioma castellano, prácticamente, literatura alguna sobre el particular, y en atención al punto todavía de carácter controversial, relacionado con su condición de elemento traza de particular importancia en nutrición, nos ha parecido de interés realizar un estudio comparativo bibliográfico de los aspectos más sobresalientes en el problema del selenio.

I.—Historia.

La literatura está de acuerdo en atribuir el primer informe escrito relativo a la toxicidad del selenio a T. C. Madison, cirujano del ejército de los Estados Unidos, destacado en Fort Randall, territorio de Nebraska, en 1856 (6). Madison describe una enfermedad fatal entre la caballería que pastaba en una determinada área cercana al Fuerte y caracterizada por la caída del pelo de la cola y crin, acompañada con una debilidad en las patas en grado tal que el animal se veía imposibilitado para moverse en busca de alimento. Durante los años comprendidos entre 1890 y 1910 la enfermedad fue reportada en los estados de Kansas, Nebraska, South Dakota y Wyoming (7). Debido a que inicialmente fue atribuida al elevado contenido de sustancias alcalinas presentes en el agua de bebida, recibió la denominación de "alkali disease", término todavía usado frecuentemente para designar la condición de seleniosis crónica en el ganado (8). Resulta pintoresco destacar aquí que Marco Polo, en sus célebres viajes a través de las fronteras de Turkestán y el Tibet en 1295, probablemente hacía referencia a la misma dolencia al comentar la existencia de una planta venenosa, la cual, al ser comida por las bestias, causaba el desprendimiento de los cascos del animal (9).

Fueron grandes las repercusiones económicas derivadas como consecuencia de las grandes pérdidas entre el ganado caballar, vacuno, porcino, etc., con motivo de la elevada incidencia del "alkali disease" en aquellas zonas donde la enfermedad se mostró con más severidad. Se adelantaron diversas teorías para explicar las numerosas muertes, tales como el elevado contenido de sustancias alcalinas presentes en el agua de bebida o en la vegetación, o la hipótesis de la existencia de un gas venenoso procedente del suelo bajo ciertas condiciones

climáticas (10). Otro tipo de envenenamiento reportado durante el mismo período es el llamado "blind staggers", caracterizado por la pérdida del control de los músculos voluntarios y el cual representa la condición de seleniosis aguda, frecuentemente observada en el ganado vacuno y lanar, ya que estos animales muestran menos discriminación en la escogencia de sus pastos (8, 11, 12). Para una completa descripción de la sintomatología son muy demostrativos los trabajos de Beath y colaboradores (10, 13) y de Draize y Beath (14).

Posteriormente, en 1929, K. W. Franke, del South Dakota Experiment Station, daba comienzo a una serie de investigaciones, las cuales condujeron finalmente al descubrimiento del selenio como la causa de los trastornos antes mencionados. En las primeras publicaciones sobre el particular, aparecidas en 1934, es destacado el hecho de que ciertos cereales, incluyendo maíz, trigo y cebada, cultivados en determinadas zonas, presentaban, al ser ingeridos por los animales, un elevado grado de toxicidad (15); fue demostrado a continuación que el principio activo se hallaba en la fracción proteica (16) y que ratas blancas sometidas a una dieta especial, conteniendo trigo "tóxico", morían al cabo de corto tiempo, indicándose valores muy bajos de hemoglobina (17).

Por otra parte, el grupo de investigadores pertenecientes al Department of Research Chemistry of the Wyoming Agricultural Experiment Station, publicaba un estudio describiendo un variado y extenso tipo de vegetación, corrientemente observada en determinadas zonas de los Estados occidentales y a la cual se le atribuía propiedades tóxicas (13). Poco después, Beath y colaboradores (10, 18) demostraban la presencia de selenio en dichas plantas, reportando ser este elemento aparentemente la causa de su toxicidad.

Paralelamente Robinson (19) evidenciaba la existencia de selenio en la fracción proteica de granos considerados como tóxicos y utilizados en los experimentos descritos anteriormente por Franke (15). Franke y Painter (20) reportaban que el selenio se halló en combinaciones orgánicas en las soluciones hidrolizadas de proteínas. Los mismos autores indican un procedimiento mediante el cual los compuestos de selenio pueden ser extraídos del hidrolizado (21), publicándose a continuación un estudio relacionado con los productos de hidrólisis obtenidos a partir de proteínas de trigo "tóxico" y su efecto

en el crecimiento de ratas blancas (22). Sin embargo, en dicha publicación se pone en duda que el selenio era el único factor responsable de los efectos tóxicos observados.

La incorporación de estos productos naturales conteniendo selenio en la dieta de animales de laboratorio, abría un nuevo aspecto en la toxicología de este elemento, toda vez que hasta el momento no figuraba en la literatura reporte alguno mencionando la utilización de dietas seleníferas suministradas "ad libitum". La acción fisiológica de los compuestos del selenio fue inicialmente investigada por Franke y Potter (23) en ratas blancas del Wistar Institute. Los autores describen como relativamente idénticos los síntomas producidos por la ingestión de selenito sódico añadido artificialmente a dietas control con aquellos originados por la administración de raciones seleníferas tóxicas. En 1936, Martin (24) llegaba a similares conclusiones, reportando el hecho de que ratas blancas mantenidas en una dieta a base de trigo sarraceno conteniendo selenio respondían en igual forma que los animales que recibían una cantidad equivalente de selenito sódico.

Estudios relacionados con las diferentes variedades de vegetación silvestre característica de las áreas peligrosas fueron asimismo llevados a cabo, constituyendo otro interesante enfoque del problema. La literatura señala a Cameron (25) como el primero en demostrar que ciertas plantas son capaces de absorber del suelo apreciables cantidades de selenio cuando este elemento es agregado al terreno bajo la forma de selenatos. En 1933 fue descubierto el hecho de que cierto tipo de plantas recolectadas en zonas seleníferas ubicadas en algunos Estados del norte y oeste de los Estados Unidos contenían significativas cantidades de selenio (26). Evidencia proveniente de subsiguientes investigaciones llevó a la conclusión de que dicha vegetación requería selenio para su normal desarrollo, existiendo, por consiguiente, preferentemente, en aquellos suelos considerados como seleníferos; en atención a su particular distribución, recibieron la denominación de "plantas indicadoras", toda vez que su presencia es indicativa de este tipo de terreno (27, 28, 29). Un estudio bastante completo y detallado de esta flora puede hallarse en el libro "Selenio", de Trelease y Beath (8).* Es de interés hacer notar

* Una segunda edición de este libro se encuentra actualmente en preparación: "Selenio" (2ª ed.), por Beath O. A. y Rosenfeld I., Stanford Univ. Press; Stanford, California (1963).

que para 1949, fecha de aparición de la primera edición del mencionado texto publicado, dicha vegetación es señalada como responsable por las grandes pérdidas ocasionadas en el ganado, estimadas anualmente en millones de dólares.

Entre las plantas indicadoras de selenio, aquellas pertenecientes al género *Astragalus* son las que presentan más diversidad de variedad y una más amplia distribución geográfica, incluyendo aproximadamente unas 300 especies en Norteamérica. Han sido catalogadas cerca de 24 especies de este género, siendo las más comunes: *Astragalus racemosus*, *A. bisulcatus*, *A. pectinatus* y *A. pattersonii*. Igualmente se incluye en el grupo de plantas indicadoras todas las variedades examinadas de *Xylorrhiza*, *Oonopsis* y *Stanleya* (8). Estas plantas son capaces no solamente de absorber el selenio presente en el suelo, sino de acumularlo en cantidades apreciables, siendo común un contenido de este elemento entre 1.000 y 3.000 p. p. m. Es interesante mencionar que un ejemplar de *Astragalus racemosus* recolectado en el Estado de Wyoming en el análisis reveló cerca de 15.000 p. p. m. de selenio (26).

Además de las especies enumeradas anteriormente, existe otro tipo de flora que ha sido llamada "indicadoras de segundo orden", las cuales, a pesar de no estar restringida su presencia a suelos conteniendo una apreciable cantidad de selenio, son capaces de absorberlo y retenerlo en moderadas cantidades al ser cultivadas en suelos seleníferos; dichas especies pertenecen a los géneros: *Aster*, *Atriplex* y *Grindelia* (8). Como ya se ha indicado más arriba, la presencia de esta vegetación puede tomarse como indicio de regiones seleníferas y la elevada concentración de selenio presente en ellas puede ser determinada mediante análisis químicos, con mayor facilidad que las pequeñas cantidades en el suelo (8).

Miller y Byers (30) han clasificado tentativamente estas plantas dividiéndolas en tres grandes grupos de acuerdo a su toxicidad. En el primero se incluyen aquellas plantas presentando una limitada tolerancia y capaces de acumular sólo unas 5 p. p. m. de selenio (calculado sobre base seca); en el segundo grupo se encuentran las que pueden absorber cantidades moderadas, aproximadamente unas 30 p. p. m., estando incluidos en este grupo todos los cereales; finalmente, la tercera categoría abarca toda aquella vegetación capaz de absorber y acumular en sus tejidos sobre 1.000 p. p. m. de selenio, compren-

diendo este grupo las plantas indicadoras propiamente dichas ya comentadas anteriormente. Resulta interesante destacar un estudio comparativo realizado por Peterson y Butler (31), relativo a la absorción y asimilación de selenio "marcado" por 5 especies diferentes de plantas. La selección del material analizado es representativa de cada una de las categorías definidas anteriormente por Miller y Byers (30) y comprende las siguientes especies: *Neptunia amplexicaulis*, *Triticum vulgare*, *Trifolium repens*, *T. pratense* y *Lolium perenne*. La mayor concentración de Se^{75} soluble en alcohol es reportada en la especie *Neptunia* simultáneamente con la presencia de apreciable cantidad de 2 compuestos de selenio no identificados. Se incluye cuidadosa descripción de los métodos seguidos y detallada discusión de los resultados obtenidos.

Es de particular importancia destacar el hecho de que los ejemplares ubicados en la última categoría por Miller y Byers (30) pueden absorber el selenio existente en el suelo, bien sea bajo forma insoluble o relativamente insoluble y, por lo tanto, incapaz de ser obtenido por otras especies, acumulando un elevado contenido de este elemento, el cual vuelve nuevamente al terreno al morir la planta, pero esta vez bajo la forma de combinaciones orgánicas asequibles virtualmente a todo tipo de vegetación (32). Este hecho ha sido comprobado experimentalmente por Beath y colaboradores (10), al demostrar que plantas de trigo cultivadas en formaciones seleníferas de esquisto y presentando un contenido inicial de apenas 2 p. p. m. de selenio, eran capaces de absorber y acumular hasta casi 230 p. p. m., cuando un polvo fino, constituido por plantas indicadoras cuidadosamente trituradas, era añadido al terreno. Obviamente estos hechos juegan importante papel en la incidencia de seleniosis en animales, toda vez que la ingestión de estas plantas puede directamente producir la condición de seleniosis aguda o "blind staggers" en atención a la enorme cantidad de selenio acumulado en sus tejidos, sin olvidar que, por otra parte, son capaces de contaminar determinadas zonas a través del proceso antes descrito.

Además de las áreas productoras de vegetación tóxica localizadas principalmente en el norte y oeste de los Estados Unidos, otras zonas seleníferas han sido reportadas recientemente en ciertas partes del Canadá (32), Irlanda (33), Is-

rael (34), en el norte de Australia (35), en Colombia (36, 37) y en la Unión Soviética (38).

II.—Toxicología del selenio y sus compuestos.

Recientes investigaciones indican que el selenio desempeña un específico y singular papel en nutrición animal, adquiriendo particular importancia en el tratamiento de ciertas enfermedades carenciales (39). En marcado contraste con esto último, cabe destacar los estudios realizados en ratas blancas y que prueban que el selenio puede llegar a tener efectos cancerígenos (40, 41).

Aunque el selenio elemental es relativamente no tóxico, algunas de sus combinaciones presentan un definido grado de toxicidad, siendo una de las más nocivas el selenuro de hidrógeno. Resulta de interés dentro del enfoque del presente estudio comentar ciertos aspectos relacionados con la toxicología y efectos sobre el organismo animal, del selenio como elemento y de algunos de sus compuestos.

1.—*Selenio elemental*.—La toxicidad del selenio como elemento es prácticamente insignificante, debido principalmente a su insolubilidad, ya que es pobremente absorbido (32). Woodruff y Gries (42) han establecido en perros que el selenio elemental aparentemente carece de toxicidad al ser ingerido con los alimentos. Escasa evidencia de toxicidad ha sido reportada en ratas luego de recibir por vía i. p. dosis de selenio en polvo en una proporción de 200 a 1.000 mg. por Kg. de peso corporal (43). Igualmente la aplicación directa en la piel de acures de selenio metálico bajo la forma de una pasta acuosa no provoca sensibilización o irritación de la epidermis (43).

Casos aislados de dermatitis han sido, sin embargo, reportados en humanos, ocasionados por la manipulación directa de selenio metálico (44). Bajo la condición de polvo muy fino o bien como vapores o emanaciones, son las únicas formas de selenio elemental observadas como causantes de cierto grado de irritación o de toxicidad (45). Una intensa e inmediata irritación en los ojos, nariz y garganta es descrita por Clinton (46) en un caso de intoxicación en humanos ocasionada por vapores de selenio.

2.—*Dióxido de selenio, selenitos y selenatos*.—El dióxido de selenio, al igual que el ácido selenioso y sus sales, puede

considerarse entre las combinaciones de selenio más perjudiciales (45). Estos compuestos son capaces de penetrar por la piel humana, provocando en el sitio una intensa inflamación (47, 48).

En general la susceptibilidad hacia el dióxido de selenio es variable, como es el caso de otros compuestos de selenio. Una concentración capaz de causar dermatitis en un individuo no necesariamente produce la misma condición en otro. La intensa irritación provocada por el dióxido de selenio presenta cierta semejanza con las lesiones causadas por el ácido fluorhídrico (45).

Los dos iones inorgánicos de selenio más ampliamente utilizados en experimentos biológicos relacionados con su toxicidad son el selenito (SeO_3^-) y el selenato (SeO_4^-), análogos en cierta forma a los iones sulfito (SO_3^-) y sulfato (SO_4^-), respectivamente. La toxicidad del selenito y del selenato ha sido estudiada sistemáticamente en varias especies de animales, conceptuándose a la rata como el animal más resistente y al gato como el más susceptible a la condición de seleniosis crónica (49). Particularmente la toxicidad del selenito sódico administrado por vía intravenosa en perros ha sido descrita por Heinrich y MacCanon (50). La DL_{50} es ubicada entre 0.875 y 1.0 mg. por Kg. de peso corporal. Se puntualiza el hecho de que el perro es capaz de desarrollar una tolerancia hacia el ion selenito bajo ciertas condiciones (50). Estudios relacionados con la toxicidad del selenato de potasio y su efecto en la fertilidad de ratas blancas han sido igualmente realizados (51).

Una importante propiedad del ion selenito desde el punto de vista biológico es su poder oxidante, siendo, por consiguiente, reducido con facilidad (52). Cuando es incorporado a medios de cultivo, a suspensiones biológicas o a dietas para animales de laboratorio es preciso tener en cuenta su relativa inestabilidad, ya que es capaz de reaccionar con los otros componentes del medio (52, 11).

3.—*Oxicloruro de selenio*.—Las propiedades del oxicloruro de selenio han sido estudiadas por Dudley (53), quien lo describe como un compuesto muy tóxico y de acción vesicante. La aplicación de 0.01 cc. directamente sobre la piel de conejo causa la muerte en menos de 24 horas, siendo su acción, en parte, atribuible al selenio absorbido, lo que se evidencia por

la presencia de este elemento en la sangre y en el hígado de los animales sometidos a investigación. El oxiclорuro de selenio puede provocar quemaduras de tercer grado en el hombre, originando lesiones dolorosas y de lenta curación.

4.—*Selenuro de hidrógeno*.—A temperatura ambiente el selenuro de hidrógeno es un gas de olor ofensivo y probablemente el más tóxico e irritante de los compuestos del selenio (45). La toxicidad del selenuro de hidrógeno es descrita por Dudley y Miller (54). Una exposición de 8 horas a concentraciones variables entre 0.001 y 0.004 mg. de H_2Se por litro produce una mortalidad de 50% en los acures sometidos al gas. Una singular propiedad del selenuro de hidrógeno es la de causar la pérdida temporal del sentido del olfato. A una concentración de 0.001 mg. por litro el olor característico desaparece con rapidez, no dando tiempo para detectar mayores concentraciones de gas (54). En el hombre, un nivel de 0.005 mg. por litro se señala como intolerable, originando irritación en los ojos y en las vías respiratorias (54).

Casos de intoxicación por selenuro de hidrógeno en humanos han sido descritos por diferentes autores (11, 55, 56, 57).

III.—Factores que influncian la toxicidad del selenio.

Considerando la evidencia proveniente de la extensa labor experimental, principalmente investigaciones llevadas a cabo en animales de laboratorio, el grado de toxicidad del selenio puede ser atenuado o incrementado en relación a la variación presentada por los siguientes factores: calidad y cantidad de las proteínas contenidas en la dieta, compuesto de selenio utilizado, magnitud de la dosis y duración de su aplicación y administración (oral, parenteral, a través de las vías respiratorias o por contacto directo con la piel). Otros factores son capaces de influir sobre la acción del selenio en el organismo, tales como la presencia de otros elementos (principalmente arsénico), edad y condiciones generales del grupo de animales seleccionados, pureza de la sal de selenio o de otro tipo de combinación de selenio utilizada, etc. Es interesante observar que la vulnerabilidad del animal ante la condición de seleniosis crónica puede variar en diferentes especies e inclusive en individuos de una misma especie. A continuación comentamos brevemente algunos de los factores de mayor importancia y de influencia más significativa sobre la toxicidad del selenio en el organismo.

1.—*Proteínas contenidas en la dieta.*

La toxicidad del selenio puede ser reducida considerablemente por la presencia de un elevado contenido de proteínas en la dieta; así lo observa Moxon (7) al demostrar que en ratas blancas sometidas a dietas isocalóricas conteniendo 37.5 p. p. m. de selenio como selenito sódico, el crecimiento era más del doble cuando la dieta contenía un alto porcentaje de caseína comparado con el del grupo bajo en caseína. Estas observaciones fueron corroboradas luego por Smith (58) al comprobar que la toxicidad de algunos productos naturales conteniendo selenio dependía grandemente de factores presentes en la propia dieta. Una concentración de selenio altamente tóxica y capaz de causar severos daños en los tejidos si se encuentra en una dieta baja en proteínas y alta en glúcidos, es casi inocua o al menos ligeramente dañina cuando es administrada simultáneamente con una ración de elevado tenor proteico y baja en glúcidos. La evidencia experimental indica que la toxicidad del selenio contenido en productos alimenticios es determinada dentro de ciertos límites, no tanto por el nivel de ingestión, sino por la relación proteína/selenio existente en la dieta (58).

Lewis y colaboradores (59) demostraron en ratas blancas el efecto protector de un 30% de caseína comparativamente con un nivel de 6% de caseína, en dietas conteniendo 25 y 50 p. p. m. de selenio como selenito de sodio. La suplementación con metionina en la proporción de 0.45 a 0.89% a la dieta conteniendo 6% de caseína, confiere igual protección. Araquina, una de las globulinas del maní deficiente en metionina, fue igualmente ensayada como fuente de proteínas a un nivel de 15%, evidenciándose como ineficaz ante la toxicidad del selenito sódico.

Algunas proteínas, tales como lactalbúmina, gelatina y edestina, han sido similarmente estudiadas en comparación con diferentes porcentajes de caseína, en cuanto a su efectividad para prevenir la acción tóxica de 35 p. p. m. de selenio bajo la forma de selenito sódico (60). Las proteínas indicadas anteriormente son incorporadas a una dieta base elaborada con un 6% de caseína, en cantidad suficiente para alcanzar un 30% de proteínas totales; en esta forma, la edestina y la gelatina equivalen en todo respecto a una dieta conteniendo sólo 6% de caseína, indicándose un buen crecimiento en las

dietas conteniendo 35 p. p. m. de selenio y 30% de caseína. Ovoalbúmina, lactalbúmina, gelatina y las proteínas derivadas del trigo, de levadura de cerveza y de hígado, han sido investigadas por Smith y Stohlman (61). Los autores indican una efectiva acción de estas proteínas en la prevención de la toxicidad de 10 p. p. m. de selenio orgánico presente en trigo selenífero. En contradicción con Gortner (60), se puntualiza que la gelatina, aunque deficiente en varios aminoácidos esenciales, confiere protección en contra de la intoxicación por selenio comparable a otras proteínas biológicamente superiores. Ensayos con glucosamina añadida a la dieta basal en un 2% sugieren una influencia favorable, sin ofrecer, no obstante, un suficiente grado de uniformidad para ser concluyentes.

Caseína cruda y otras proteínas animales y de origen vegetal, en un nivel en la dieta de 25%, han sido estudiadas comparativamente por Moxon (62). La harina de linaza es considerada como la mejor de las proteínas vegetales ensayadas y además capaz de prevenir lesiones en el hígado. Caseína cruda, hígado entero seco de res y leche en polvo completa permiten un buen crecimiento, pero no evitan las lesiones patológicas características del envenenamiento por selenio; un efecto similar es indicado para la harina de soya y de semillas de algodón. Más tarde, Pearce (63), utilizando raciones sintéticas a base de caseína, reporta una acción preventiva en contra de la toxicidad de selenio inorgánico a un nivel de 5 p. p. m. Esta protección es cuantitativamente más significativa entre 12 y 18% de caseína. Porcentajes más elevados tienen escasa acción cuando el nivel de selenio en la dieta alcanza las 10 p. p. m. Albúmina de huevo, araquina y gelatina, al ser incorporadas en un 6% a una dieta base conteniendo 12% de caseína, presentan variedad en cuanto a su nivel de protección, siendo similar la albúmina de huevo a la caseína y, en cambio, limitado el efecto de la araquina (63).

Toda vez que las experiencias descritas anteriormente suponen el empleo de proteínas crudas o no purificadas, y dada la posibilidad de que dichos materiales contengan ciertos factores desconocidos capaces de prevenir en parte la acción tóxica del selenio, la utilización de dietas sintéticas elaboradas con productos puros ha sido investigada por Tsong-Kuan Tai (64). Primariamente es corroborado el hecho de

que altos porcentajes de caseína confieren más efectiva protección que bajos porcentajes. Por otra parte, proteínas completas tales como fibrina, albúmina de huevo, lactalbúmina y caseína pueden considerarse superiores, desde el punto de vista de la acción preventiva en contra de la toxicidad del selenio en ratas, comparativamente con otras proteínas, por ejemplo, gelatina y zeína, carentes de algunos aminoácidos esenciales. Estos hechos sugieren que la calidad de la proteína juega importante papel en cuanto a prevenir el cuadro de seleniosis en ratas.

La influencia del aminoácido metionina sobre la toxicidad del selenio ha sido investigada con resultados contradictorios. Además de Klug y Harshfield (65) y de Klug y colaboradores (66), quienes señalan como inefectiva la capacidad de protección de un 2% de metionina, la administración de metionina, cisteína y colina no provoca ninguna variación en la excreción de selenio en la orina (67). Por otra parte, según McConnell (68), no solamente metionina, sino colina y betaína, sustancias éstas también donadoras de grupos metilo, son capaces de contrarrestar parcialmente la acción tóxica del selenito sódico en ratas blancas. Otros autores han reportado resultados igualmente positivos en ratas (59) y en levaduras (69).

Resulta de particular interés destacar aquí el singular efecto protector que en contra de la toxicidad del selenio es proporcionado por la harina de linaza. Este hecho fue inicialmente reportado en 1941 por Moxon (62), al observar que un 25% de harina de linaza era efectivo en minimizar el envenenamiento por selenio en ratas y perros. Recientemente, Olson y Palmer (70) han señalado que un 20% de harina de linaza concede protección en ratas blancas contra el efecto de 10 p. p. m. de selenio inorgánico, no existiendo acción atenuante alguna a niveles de 5 y de 10%. Igualmente, Halverson y colaboradores (71), continuando las investigaciones de suplementación de proteínas en ratas, describen a la harina de linaza como más efectiva que la caseína purificada, en cuanto a la prevención de la toxicidad del selenio, bien sea orgánico (presente en maíz selenífero) o inorgánico como selenito de sodio. El principio activo contenido en la harina de linaza y responsable por su acción, es extraíble en alcohol etílico al 50% y probablemente de naturaleza no proteica. El mecanismo mediante el cual la harina de linaza previene efectiva-

mente la acción tóxica del selenio es todavía desconocido, al igual que la exacta constitución de su principio activo (71). Aparentemente, la absorción del selenio no es alterada, toda vez que no existe una reducción del contenido de este elemento en el hígado de los animales ensayados (72).

La efectividad de la harina de linaza para impedir la toxicidad del selenio en otros animales no ha sido bien determinada (71). No obstante, Rosenfeld y Beath (73), utilizando ovejas sometidas a dietas de diferente tenor proteico y conteniendo extractos seleníferos de la planta *Atriplex canescens*, han comprobado una efectiva acción preventiva en las dietas suplementadas con 16 y 25% de harina de linaza. Wahlstrom y colaboradores (74) y Anderson y colaboradores (75) describen igualmente positivos resultados en cerdos y en aves de corral, respectivamente. La administración simultánea de arsenicales orgánicos y de harina de linaza incrementa el grado de protección de ésta (74).

2.—Efecto del arsénico y otros elementos.

El primer informe relativo al efecto del arsénico en la toxicidad del selenio data de 1938 (76). En dicho artículo se indica que una concentración de arsénico de 5 p. p. m., como arsenato de sodio suministrado a ratas blancas en el agua de bebida, es capaz de impedir lesiones en el hígado causadas por la presencia de 15 p. p. m. de selenio en la dieta.

La influencia del arsénico y de otros elementos sobre la acción tóxica del selenio contenido en trigo selenífero ha sido estudiada hace ya algunos años por Moxon y DuBois (77). Una completa protección en contra de la toxicidad de 11 p. p. m. de selenio orgánico es lograda por 5 p. p. m. de arsénico, como arsenito de sodio, presente en el agua de bebida; en cambio, 2.5 p. p. m. de arsénico concede escasa protección, previniendo sólo parcialmente las lesiones en el hígado. Por otra parte, 5 p. p. m. de F, Mo, Cr, V, Cd, Zn, Co, Ni y U, incorporados bajo la forma de sus sales solubles en el agua de bebida de ratas sometidas a una ración selenífera, provoca un aumento en la mortalidad de estos animales.

DuBois y colaboradores, en un artículo publicado a continuación (78), han corroborado las anteriores experiencias al demostrar que tanto arsenato como arsenito de sodio, como fuentes de arsénico, poseen igual eficacia para prevenir la ac-

ción tóxica del selenio presente en trigo selenífero. El disulfuro y el trisulfuro de arsénico son inefectivos. La actividad del arsénico en el tratamiento de ratas alimentadas previamente con raciones seleníferas ha sido también definida por los autores, siendo efectivo el arsénico al cabo de 20 días de haber comenzado dicha ración, pero no al término de 30 días.

Además del efecto positivo del arsénico en ratas blancas para prevenir la intoxicación por selenio, en otras investigaciones se demuestra el antagonismo del selenio y del arsénico en cerdos (79, 80), en perros (81), en aves de corral (82) y en el ganado (83). Posteriormente, Moxon y colaboradores (84) demostraron experimentalmente que el efecto detoxificante del arsénico sobre el selenio es independiente de la vía de administración, tanto de uno como de otro elemento, lo cual no debe considerarse como una prueba de que el arsénico actúe inhibiendo la absorción del selenio en el tracto gastrointestinal.

La distribución del selenio y del arsénico en los tejidos ha sido investigada por Klug y colaboradores (85) en ratas blancas. En base a una escasa variación de los resultados experimentales relativo al contenido promedio de selenio en las diferentes muestras estudiadas, no es posible llegar a una conclusión definitiva concerniente al efecto del arsénico sobre la acumulación del selenio en los tejidos. En un segundo reporte procedente del mismo laboratorio (86) se señala que la inclusión de arsénico en dietas seleníferas no causa una significativa variación en la excreción de selenio en la orina, siendo la cantidad de este elemento acumulado en el hígado y riñones mayor que la observada en el tejido muscular. No tiene efecto sobre la distribución y acumulación del selenio en los tejidos.

El modo de acción del arsenito y la exacta naturaleza de su acción preventiva en contra de la toxicidad del selenio no ha sido todavía bien establecida. A niveles suficientes para provocar una toxicidad crónica, la absorción y retención del selenio aparentemente no es influenciada por dosis de arsenito capaces de dar protección (84, 85); sin embargo, una disminución del contenido de selenio en el hígado y un incremento en la concentración de este elemento en la sangre ha sido observada en ratas luego de haber recibido una dosis subcutánea de arsenito precedida de selenito sódico administrado

en igual forma (87). Una disminución en la excreción de compuestos volátiles de selenio en el aliento exhalado por ratas adultas inyectadas con selenito es indicada por Kamstra y Bonhorst (88).

Recientemente, Ganther y Baumann (89) han demostrado que la eliminación de selenio administrado parenteralmente puede ser grandemente influenciada por una dosis intraperitoneal de arsenito sódico en la proporción de 2.5 a 2.9 mg. de arsénico por kilogramo de peso corporal. La excreción a través del tracto gastrointestinal es marcadamente aumentada por el arsenito, siendo de 30 a 40% de la dosis de selenio administrada, en comparación con un 5 a 10% en la ausencia de arsenito. La excreción de selenio en la orina no es afectada por el arsenito.

Otros elementos además del arsénico, tales como estaño, estroncio y antimonio, han sido estudiados en relación a su capacidad para prevenir el cuadro de seleniosis. Según Tsong-Kuan Tai (64), el crecimiento de ratas recibiendo 5 p. p. m. de arsénico como arsenito de sodio en el agua de bebida, es superior al del grupo suplementado en igual proporción con estroncio y estaño como carbonato y cloruro, respectivamente. Es de interés destacar que 10 p. p. m. de antimonio como tricloruro, el cual es disuelto en éter e incorporado cuidadosamente en la dieta, proporciona una mejor protección que 5 p. p. m. de arsénico en contra de la toxicidad de igual cantidad de selenio como selenito sódico. Esto último es ventajoso toda vez que el antimonio es menos tóxico que el arsénico en sus efectos sobre el organismo. La efectividad del tricloruro de antimonio, comparable a la de los arsenicales orgánicos para prevenir la intoxicación por selenio, ha sido señalada anteriormente (12).

La presencia en el agua de bebida de 5 p. p. m. de tungsteno como tungstato de sodio es capaz de minimizar parcialmente las lesiones en el hígado causadas por 11 p. p. m. de selenio orgánico. Por otra parte, 2.5 p. p. m. del mismo elemento son inefectivas en prevenir las lesiones hepáticas, teniendo como único efecto positivo una aparente disminución en la mortalidad de las ratas sometidas a la ración tóxica (77).

La influencia del cadmio sobre el metabolismo del selenio ha sido estudiada recientemente por Ganther y Baumann (89) utilizando ratas jóvenes inyectadas por vía intraperitoneal con

2.5 mg. de cadmio por kilogramo de peso corporal, seguido de la administración dorsal subcutánea de selenito "marcado". Los autores destacan las siguientes conclusiones: un aumento en la concentración de selenio en la sangre, hígado y otros tejidos paralelamente con una correspondiente disminución en la excreción a través del tracto gastrointestinal orina y en el aire exhalado, bajo la forma de compuestos volátiles.

Finalmente cabe mencionar que el 2,3-dimercapto-1-propanol, conocido como BAL (British Anti Lewisite), ha sido también utilizado para prevenir la condición de seleniosis en ratas, con resultados variables (90, 91).

3.—*Efecto del ion sulfato.*

La acción de los sulfatos sobre la toxicidad del selenio bajo la forma de selenatos en ciertas plantas y microorganismos, ha sido puesta en evidencia hace ya algunos años. Hurd-Karrer (92) demostró que la relación sulfato/selenato del suelo determinaba el grado de deterioro de plantas de trigo cultivadas bajo ciertas condiciones. Similares relaciones pueden encontrarse para algunos microorganismos (93, 94, 95).

Es poco conocida, sin embargo, la influencia de los sulfatos sobre el metabolismo del selenio en el organismo animal. En 1957 Bonhorst y Palmer (96) demostraron que la administración parenteral de sulfato de magnesio disminuía la concentración de selenio en el hígado y en la sangre de ratas inyectadas previamente con dosis subtóxicas de selenato. La presencia de sulfatos artificialmente incorporados en dietas seleníferas es igualmente capaz de minimizar en cierto grado la toxicidad del selenio, aunque sin prevenir substancialmente la necrosis del hígado (97). En contraste con una marcada depresión en el aumento de peso de ratas blancas sometidas a una ración conteniendo 10 p. p. m. de selenio, la inclusión de sulfato de sodio o de potasio en una proporción de 0.29 y 0.58%, provoca un incremento en el crecimiento de 20 y de 40%, respectivamente. Una concentración de sulfato de potasio de 0.87% permite un aumento todavía más significativo, observándose, en cambio, una disminución en el crecimiento del grupo control (97).

La más reciente publicación relativa a los efectos del sulfato sobre el metabolismo del selenio en el organismo animal es la de Ganther y Baumann (98), en la cual se demuestra que tanto la distribución como la excreción de selenio en la rata

es modificada apreciablemente por el sulfato de sodio incluido en la dieta o bien inyectado por vía intraperitoneal. Esencialmente se destaca un considerable aumento en la excreción de selenio en la orina (administrado originalmente como selenato de sodio), siendo mucho menor la acción del sulfato en la distribución o excreción del selenio bajo la forma de selenito. El sulfato se evidencia como más efectivo en contra de la toxicidad provocada por el selenato que en la inducida por el selenito, hecho éste de acuerdo con las anteriores experiencias de Halverson y Monty (97).

IV.—Destino del selenio en el organismo.

Cabe dentro del interés general del presente estudio comentar el punto, por cierto bastante amplio y todavía objeto de investigación, concerniente a la retención y excreción del selenio por el organismo animal, al igual que su proceso de detoxificación.

Evidencia proveniente de labor experimental soporta el hecho de que el selenio no es acumulado en el organismo. La mayor parte del selenio ingerido por ratas sometidas a una dieta a base de trigo selenífero es excretado dentro de un período de dos semanas, cuando el animal es transferido a una ración balanceada no selenífera (99). Una parte del selenio es aparentemente fijada con más firmeza por los tejidos y eliminada más lentamente (99). Selenio inorgánico bajo la forma de selenito de sodio, administrado bien sea por vía oral o parenteral, es eliminado con rapidez en su mayor parte a través de los riñones. Estos hechos han sido puestos en evidencia por Gortner y Lewis (100), por Smith y colaboradores (101), por Munsell y colaboradores (102) y por Miura (103).

Smith y colaboradores (104) han demostrado que una dosis intravenosa de selenio inorgánico es selectivamente absorbida por ciertos tejidos, principalmente por el hígado y los riñones. La excreción de selenio por la orina es mayor en animales crónicamente intoxicados con selenio inorgánico que en aquellos similarmente sometidos a una ración conteniendo selenio orgánico presente en productos seleníferos naturales (104). En relación con esto último es de interés destacar que, según Smith y Lillie (105), la forma de selenio orgánico es menos tóxica que el selenito o que el selenato de sodio.

El selenio puede también ser incorporado en el cabello, lo cual ha sido demostrado en perros (106) y en humanos (107); recientes investigaciones realizadas en ovejas tratadas con selenio radioactivo indican una apreciable acumulación de este elemento en la lana (108, 109). De acuerdo a Westfall y Smith (110), la concentración de selenio en el cabello puede servir como un indicio del grado de retención por los tejidos en los casos de seleniosis crónica.

La distribución y excreción de selenio radioactivo han sido estudiadas en ratones por Jones y Godwin (111) y en ratas por McConnell (112) y por Lipinski (113). Cerca de un 7% de la dosis subcutánea de dióxido de selenio es eliminada en la orina durante las primeras 24 horas (113). En cambio, según McConnell (112), un 43% de la dosis original de selenio inorgánico administrada en igual forma es excretado en el mismo lapso. En contraste con lo anterior, Rosenfeld y Beath (114) han observado que en animales de mayor tamaño, por ejemplo ovejas, solamente un pequeño porcentaje es excretado en el mismo límite de tiempo. La retención en los diferentes órganos varía con la cantidad de selenio administrado, evidenciándose el hígado y los riñones como capaces de acumular una mayor cantidad de este elemento. Los autores destacan que el tejido adiposo se encontró en todos los casos como libre de selenio, independientemente de la cantidad de selenio ingerida (114).

La distribución de gammas de selenio "marcado", administradas parenteralmente en ratas, presenta el siguiente cuadro: un 20% de la dosis es retenido en el hígado y sobre un 50% por el cuerpo completo del animal; el resto es eliminado en la orina y a través del tracto gastrointestinal (115). La cantidad de Se^{75} retenida, al igual que su ruta de eliminación, son aparentemente influenciadas por la ingestión previa de selenio (115, 116).

La utilización de bromobenceno en animales selenizados provoca una reducción en el nivel de selenio en la sangre y un correspondiente aumento en su excreción por la orina (117). Por otra parte, Westfall y Smith (11) indican que la administración oral de bromobenceno en conejos no produce un aumento significativo en la eliminación del selenio, vía los riñones, y que el selenio tisular no se disminuye.

No puede dejar de mencionarse aquí el interesante aspecto relativo al proceso de metilación del selenio, el cual es considerado como uno de los ejemplos clásicos de detoxificación. Es conocida, desde hace tiempo, la propiedad del organismo animal para metabolizar y transformar compuestos del selenio y del telurio en sustancias volátiles de olor característico, las cuales son eliminadas por las vías respiratorias y, por consiguiente, reconocidas en el aliento. Una de las primeras observaciones sobre el particular es la de Japha en 1842 (5), quien hace referencia a un olor que recordaba al ajo en el aliento de animales tratados con compuestos inorgánicos del selenio. Luego, en 1894, Hofmeister (119) pudo demostrar que el característico olor a ajo en la respiración de perros inyectados con telurito de sodio se debía al telenuro dimetilico. En base a la similitud del olor percibido en el aliento de animales selenizados, con las características organolépticas del selenuro de dimetilo sintético, Hofmeister llegó a la conclusión de que el selenio era también volatilizado como su correspondiente derivado dimetilado.

Posteriormente, otros estudios han sido llevados a cabo relacionados con la excreción del selenio en ratas blancas adultas, bajo la forma de compuestos volátiles. Según Schultz y Lewis (120), entre un 17 y un 52% de la dosis subcutánea de selenito (2.5 a 3.5 mg. de Se por kilogramo de peso corporal) es excretado bajo la forma de combinaciones volátiles en las primeras 8 horas, y de acuerdo a McConnell (121), de un 3 a un 10% de la dosis parenteral de selenato (3 a 4 mg. de Se por kilogramo de peso corporal), es volatilizada en un lapso de 24 horas.

Sin embargo, evidencia concreta de la volatilización de selenuro de dimetilo en animales no fue obtenida sino en 1952, cuando McConnell y Portman (122) demostraron que el selenuro de dimetilo, luego de su administración subcutánea en ratas, era eliminado con rapidez durante las primeras 6 horas, y que selenio inorgánico "marcado", como selenato de sodio era metabolizado a su derivado dimetilico, apareciendo este compuesto en el aire expirado. Otras sustancias, productos de reducción del selenio en el organismo, son aparentemente formadas, tales como selenometionina (123), selenocisteína (123, 124) y selenocoenzima A (125), pero en cantidades trazas.

El selenuro de dimetilo, como tal, puede causar cierto grado de envenenamiento, provocando agudas irritaciones en la garganta y pneumonitis (126). McConnell y Portman (127) han establecido el grado de toxicidad del selenuro de dimetilo en ratas y en ratones, determinando la dosis letal 50, DL_{50} , por inyección intraperitoneal. La DL_{50} ha sido ubicada como de 1.3 gr. de Se (1.8 gr. de selenuro dimetílico) por kilogramo de peso corporal en ratones y de 1.6 gr. de Se (2.2 gr. de selenuro dimetílico) por kilogramo de peso corporal en ratas.

Recientemente, Ganther y Baumann (89) han demostrado que la volatilización del selenio en ratas puede ser grandemente influenciada por el tipo de dieta. Ciertas raciones elaboradas con productos naturales no purificados (incluyendo dos tipos de raciones comerciales) provocan un considerable aumento en la rata de volatilización, lo cual aparentemente indica la presencia de lo que los autores han llamado "factores de volatilización", probablemente de naturaleza orgánica, en los materiales utilizados (128, 129). La distribución de estos "factores de volatilización", si es que los hay, es desigual y limitada, pues no todas las dietas ensayadas poseen la facultad para incrementar la eliminación del selenio por esta vía. Así, por ejemplo, la escasa actividad de la harina de linaza para promover la volatilización sugiere que la actividad de las dietas crudas no es idéntica con la naturaleza de la fracción presente en la harida de linaza y la cual protege efectivamente contra la toxicidad del selenio (71).

Aunque la formación "in vitro" de compuestos volátiles de selenio por tejidos animales ha sido señalada con anterioridad (130), merecen especial comentario las interesantes investigaciones realizadas por Ganther (131), encaminadas a establecer "in vitro" y en diversos tejidos la influencia de los factores dietéticos antes mencionados (129). En un aparato de Warburg especialmente adaptado y utilizando hígados frescos de rata, tratados con una técnica, la cual está descrita en detalle, el autor demuestra que la volatilización "in vitro" de Se^{75} es afectada por los mismos factores que "in vivo", incrementan la formación y excreción de selenuro dimetílico a través de las vías respiratorias.

V.—El selenio como microelemento en nutrición.

El papel desempeñado por el selenio como elemento traza, de extraordinaria importancia en nutrición, ha sido puesto en evidencia en fecha relativamente reciente por Schwarz y Foltz (132), al demostrarse la presencia de este elemento como parte integrante del llamado "Factor 3", capaz de prevenir toda una serie de enfermedades carenciales, tales como la necrosis del hígado en ratas, necrosis múltiple en ratones, distrofia muscular y necrosis del corazón en el visón, diátesis exudativa en aves, "white muscle disease" en becerros y "stiff lamb disease" en ovejas (39). Su nombre indica que es el tercer agente dietético, junto a la vitamina E (133) y l-cistina (134), de comprobada acción en prevenir efectivamente la degeneración necrótica del hígado en ratas. La obtención del "Factor 3", al igual que su proceso de fraccionamiento y separación, han sido descritos en detalle por Schwarz (135, 136). Es de interés aclarar que el "Factor 3", mencionado desde 1951 por Schwarz como un agente dietético independiente (137), no debe ser confundido con el "Factor III", término más recientemente utilizado para designar una forma de la vitamina B₁₂ (138).

Comparativamente a cifras inicialmente reportadas para la vitamina E y para el aminoácido l-cistina, en cuanto a prevenir la necrosis hepática se refiere (139), el selenio como selenito de sodio es aproximadamente 500 veces más activo que la vitamina E y 250.000 veces más que l-cistina (140). Un estudio bastante completo y detallado sobre la capacidad de diferentes compuestos de selenio para prevenir la degeneración necrótica del hígado, está hecho en una interesante publicación de Schwarz y Foltz (140). El llamado "alfa factor 3", principio activo obtenido por hidrólisis ácida de riñones de puerco, constituye el agente más efectivo hasta ahora reportado. La DE₅₀, es decir, la dosis efectiva de selenio como "alfa factor 3" requerida para conferir un 50% de protección, es de 0.72 gammas por cada 100 grs. de dieta. Otros compuestos orgánicos e inorgánicos de selenio han sido igualmente ensayados con resultados variables, pero siendo en todo caso la DE₅₀ considerablemente mayor que la reportada para el "alfa factor 3" (140).

Especialmente desde el descubrimiento del selenio como parte integrante del "Factor 3", se ha observado que la deficiencia o carencia de selenio bajo la forma de "Factor 3" produce una serie de síntomas en diferentes especies de animales (141). La necrosis del hígado en ratas representa una específica lesión en este animal, provocada por dietas necrogénicas preparadas a partir de levadura de torula (*torulopsis utilis*) (142). DeWitt y Schwarz (143) han reportado en ratones sometidos a una dieta conteniendo levadura de torula (*torulopsis utilis*) un síndrome caracterizado por necrosis múltiple en el hígado, corazón y riñones. Estas lesiones pueden ser contrarrestadas mediante la suplementación de 15 gammas de selenio como selenito sódico por cada 100 grs. de ración, o bien por la inclusión en la dieta de un concentrado de "Factor 3", obtenido por digestión enzimática de levadura de cerveza, equivalente a 40 unidades de dicho factor por 100 gr. de dieta (139).

Numerosa ha sido la literatura publicada en estos últimos años sobre los efectos beneficiosos de cantidades controladas de selenio en la prevención y tratamiento de ciertas enfermedades en varias especies de animales. Cae fuera de los límites del presente trabajo, debido al especial enfoque que ello representaría, el analizar en detalle cada una de las publicaciones relacionadas con el tema. Sin embargo, cabe destacar que principalmente entre el ganado lanar la enfermedad conocida como "white muscle disease" o "stiff lamb disease", cuya descripción está hecha en la publicación original (144), ha sido objeto de exhaustivas investigaciones conducentes a su control y posible eliminación mediante la administración oral o parenteral de selenio (145, 146, 147, 148, 149, 150) y de selenio en combinación con vitamina E (151, 152, 153, 154, 155). Alentadores resultados se han encontrado en el crecimiento de ovejas tratadas con selenito o selenato de sodio (156, 157, 158). Los efectos positivos de ingestión de cantidades moderadas de selenio han sido similarmente comprobados en cerdos (159, 160) y en aves de corral (161, 162, 163).

En contraste con las experiencias referidas anteriormente, la inclusión de selenio en la dieta como selenito de sodio (1 p. p. m.) o como DL-cistationina (164) y la administración por vía intramuscular de selenio como selenito sódico en dosis de 20 a 100 gammas por día (165), han sido reportadas sin

efecto en el tratamiento de la distrofia muscular que se presenta en conejos. Por otra parte, merece destacarse que, además de haberse evidenciado el selenio como incapaz para prevenir el cuadro de encefalomalacia en gallinas (163, 166), la administración de selenito de sodio en ratas sometidas a una dieta deficiente en proteínas y en vitamina E solamente retarda el desarrollo de la necrosis hepática mientras que la vitamina E ofrece protección completa (167).

VI.—El selenio como posible problema en Salud Pública.

“El problema del selenio reviste especial importancia debido a la posibilidad de intoxicación en humanos por el consumo de ciertos alimentos, tales como granos, vegetales, huevos, leche y carnes procedentes de las áreas afectadas.” Este párrafo, tomado del libro “Selenio”, de Trelease y Beath (8), es bastante ilustrativo en cuanto al aspecto que podría representar el selenio como potencial peligro para el hombre.

El descubrimiento del envenenamiento crónico por selenio en animales ubicados en amplias áreas de Norte-América trajo consigo el temor de la posibilidad de una intoxicación similar en los grupos de población dependientes de productos alimenticios procedentes de tales zonas. Como eventual peligro a considerarse en relación con Salud Pública, el problema del selenio puede referirse mayormente a la ingestión continua de pequeñas cantidades de selenio orgánico presentes en los alimentos, lo cual involucra la posibilidad de daños funcionales u orgánicos en los tejidos y en los órganos de las personas afectadas. Evidencia experimental proveniente de estudios relacionados con la toxicidad crónica del selenio en animales indica que la excreción urinaria de selenio presenta definida relación con la cantidad ingerida diariamente. De acuerdo a Smith y colaboradores (168) y a Smith y Westfall (169), quienes presentan los resultados de un estudio realizado en 50 familias viviendo en áreas consideradas como seleníferas y ubicadas en los Estados de South Dakota y de Nebraska, la concentración de selenio en la orina de esas personas variaba de 20 a 200 gammas/100 ml., en contraste con un contenido negativo de selenio en la orina de individuos procedentes de regiones sanas. Los autores estiman que en humanos la presencia de selenio en la orina puede llegar a constituir un índice del nivel de ingestión de este elemento y, por consi-

guiente, de la magnitud del peligro a que estaría sometido. Este criterio es igualmente compartido por Hadjimarkos y Bonhors (170).

Sterner y Lidfeldt (57) han reportado un contenido relativamente elevado de selenio (1 a 15 gammas/100 ml.) en la orina de personas aparentemente sanas, alejadas de zonas seleníferas y sin contacto industrial con selenio. El pan y otros productos del trigo se señalan como responsables por la presencia de objetables cantidades de selenio en la dieta.

Recientes investigaciones llevadas a cabo sobre el contenido de selenio en alimentos provenientes de varias partes del Japón (107, 171), ha revelado los siguientes resultados expresados en partes por millón: arroz, de 0.16 a 2.75; trigo, de 0.25 a 1.42, y habas, de 0.15 a 1.58. Se indican como posibles fuentes de selenio a los productos de desecho de las plantas de fertilizantes, en los cuales se ha hallado un contenido de selenio de cerca de 11 p. p. m.

Igualmente se ha señalado una concentración de 136, 137 y 155 p. p. m. de selenio, respectivamente, en guisantes, cebada y en trigo procedentes de ciertas regiones de Colombia (36, 37). En ese mismo país, la ocurrencia de seleniosis crónica ha sido reportada desde el siglo XVI por historiadores y viajeros, según Benavides y Mojica (172). Los autores dan detallada información en la descripción de varios casos de seleniosis crónica en el hombre y en animales, al igual que en la distribución del selenio en el suelo y en plantas de Colombia.

Investigaciones conducentes a establecer las posibles fuentes de selenio, a las cuales el hombre está expuesto en regiones seleníferas, han demostrado una amplia distribución de este elemento en alimentos de origen animal, tales como leche, huevos, carnes y en vegetales y cereales (8). En el huevo, la mayor parte del selenio se concentra en la yema (170). Relacionadas con estas observaciones resulta interesante incluir en este trabajo el contenido máximo de selenio presente en algunos alimentos recolectados en zonas seleníferas y que reproducimos en la Tabla 1 (8):

TABLA 1
 CONTENIDO MAXIMO DE SELENIO EN ALGUNOS ALIMENTOS
 PROCEDENTES DE REGIONES SELENIFERAS

Alimento	Selenio, p.p.m.	Alimento	Selenio, p.p.m.
Trigo	30.0	Repollo	4.5
Maíz	30.0	Guisantes	2.0
Centeno	25.0	Zanahorias	1.3
Cebollas	17.8	Leche	1.3
Cebada	17.0	Tomates	1.2
Avena	15.0	Remolachas	1.2
Espárragos	11.0	Agua	1.0
Huevos	9.1	Pan	1.0
Carne	8.0	Papas	0.9
Rutabagas	6.0	Pepinos	0.6

El primer caso de envenenamiento en humanos ha sido presentado por Lemley (173). El autor describe con lujo de detalles un caso de dermatitis crónica en un campesino de 58 años, causada por la ingestión de selenio contenido en productos naturales alimenticios. El tratamiento consistió fundamentalmente en evitar una posterior contaminación mediante los alimentos, simultáneamente con la administración oral de bromobenceno, lo cual es indicado como de gran efectividad en el proceso de detoxificación del individuo a través de un aumento en la excreción de selenio en la orina; la evolución de la enfermedad y los resultados son analizados en detalle. En un artículo publicado más tarde, Lemley y Merryman (174) reportan otros casos de intoxicación por selenio en humanos, describiendo cuidadosamente la sintomatología observada en cada paciente y los detalles sobre la alimentación y procedencia de las personas afectadas.

Una posible relación entre la incidencia de caries dentales en niños y la ingestión de selenio, a juzgar por la concentración de este elemento en la orina, ha sido sugerida (177), lo cual está en desacuerdo con investigaciones realizadas en Nueva Zelanda (178). Evidencia proveniente de labor investigativa en humanos y en animales de laboratorio indica que el selenio aparentemente es responsable por aumentar la susceptibilidad a la caries dental (170, 179, 180). Esto ha sido corroborado recientemente por Hadjimarkos y Bonhorst (181), quienes concluyen que la baja incidencia de caries en-

tre la población infantil de Atenas (Grecia) es debida, entre otros factores, a una limitada ingestión de selenio en la dieta.

La circunstancia de que en humanos tengan lugar modificaciones en la sangre, tales como una intensa bilirrubinemia observada en animales experimentales presentando el cuadro de seleniosis crónica (175, 176), queda todavía como materia de conjeturas hasta ser aportados hechos concluyentes al respecto.

El peligro que involucra la manipulación industrial y el procesamiento del selenio en plantas y en fundiciones ha sido discutido por Dudley (182, 183).

Finalmente, dada la posibilidad de intoxicación en humanos por el diario consumo de moderadas cantidades de selenio contenidas en ciertos alimentos procedentes de zonas reconocidas como seleníferas, la ocurrencia de seleniosis crónica en el hombre debe considerarse como potencial peligro desde el punto de vista de salud pública en aquellos países donde se compruebe la existencia de tales zonas.

RESUMEN

El interés por el selenio recientemente ha experimentado un radical cambio de dirección al considerarse primordialmente su aspecto como elemento traza en nutrición, punto éste todavía de carácter controversial, en contraste con los clásicos estudios referidos a su toxicidad. En el presente trabajo se comentan algunos aspectos de interés en el problema del selenio, distribuidos en la siguiente forma: I, Historia; II, Toxicología del selenio y sus compuestos; III, Factores que influyen la toxicidad del selenio; IV, Destino del selenio en el organismo; V, El selenio como microelemento en nutrición; VI, El selenio como posible problema en Salud Pública; VII, Bibliografía.

SUMMARY

Selenium has long been regarded as an element toxic to animals. Recent findings, however, indicate that the element may be an essential micronutrient. The present study deals with several aspects of interest in the selenium problem: I, Historical background; II, Toxicology of selenium and its compounds; III, Fate of selenium in the organism; IV, Factors affecting selenium toxicity; V, Selenium as a microelement in nutrition; VI, Selenium as a potential public health hazard; VII, Bibliography.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Fournier D'Albe, E.—“The moon element; an introduction to the wonders of selenium”, D. Appleton and Co., New York (1924).
- (2) Rheinboldt, H.—“Methoden der Organischen Chemie” (Houben Weyl), Vol. IX, Verlag, Stuttgart (1955).
- (3) Bernard, F.—Metals Tech. 5 Tech. Paper 908 (1938).
- (4) Clark, C. W., y Schloen, J. H.—Metals Tech. 5 Tech. Paper 982 (1938).
- (5) Japha, A.—Experimenta nonnulla de vi selenii in organismmum animalen. Disertación, Halle (1842). Citado por Moxon A. L. y Rhian M. (12).
- (6) Madison, T. C.—Sanitary Report. Jan. 1855 to Jan. 1860, Washington D. C., G. W. Bowman 1860 (U. S.) Cong. 36th., 1 st. Session, Senate Ex. Doc. 52: 37 (1860). Citado por Trelease S. F. y Beath O. A. (8).
- (7) Moxon, A. L.—S. Dakota Agr. Exptl. Sta. Bull. 311, 50 (1937).
- (8) Trelease, S. F., y Beath, O. A.—“Selenium”, publicado por los autores (1949).
- (9) Polo, M.—“The travels of Marco Polo”, Liveright Pub. Corp. New York (1926). Citado por Trelease S. F. y Beath O. A. (8).
- (10) Beath, O. A., Eppson, H. F., y Gilbert, C. S.—Wyoming Agric. Exptl. Sta. Bull. 206, 1 (1935).
- (11) Painter, E. P.—Chem. Rev. 28, 179 (1941).
- (12) Moxon, A. L., y Rhian, M.—Physiol. Rev. 23, 305 (1943).
- (13) Beath, O. A., Draize, J. H., y Gilbert, C. S.—Wyoming Agric. Exptl. Sta. Bull. 200, 1 (1934).
- (14) Draize, J. H., y Beath, O. A.—J. Am. Vet. M. A. 86, 753 (1935).
- (15) Franke, K. W.—J. Nut. 8, 597 (1934).
- (16) Franke, K. W.—Ibid. 8, 609 (1934).
- (17) Franke, K. W., y Potter, V. R.—Ibid. 8, 615 (1934).
- (18) Beath, O. A.—Wyoming Agric. Exptl. Sta. Bull. 221, 29 (1937).
- (19) Robinson, W. O.—J. Ass. Off. Agr. Chem. 16, 423 (1933).
- (20) Franke, K. W., y Painter, E. P.—Cereal Chem. 12 (1935).
- (21) Painter, E. P., y Franke, K. W.—J. Biol. Chem. 111, 643 (1935). 1935).
- (22) Franke, K. W., y Painter, E. P.—J. Nut. 10, 599 (1935).
- (23) Franke, K. W., y Potter, V. R.—Ibid. 10, 213 (1935).
- (24) Martin, A. L.—Amer. J. Botany, 23, 471 (1936).
- (25) Cameron, C. A.—Proc. Roy. Soc. (Dublin), 2, 231 (1880). Citado por Moxon A. L. y Rhian M. (12).

- (26) Beath, O. A., Draize, J. H., Eppson, H. F., Gilbert, C. S., y Mc Creary, O. C.—*Amer. Pharmaceut. Assoc. Jour.* 23, 94 (1934).
- (27) Trelease, S. F., y Trelease, H. M.—*Amer. J. Botany*, 25, 372 (1938).
- (28) Beath, O. A., Eppson, H. F., y Gilbert, C. S.—*J. Amer. Pharm. Assn.* 26, 394 (1937).
- (29) Byers, H. G., Miller, J. T., Williams, K. T., y Lakin, H. W.—*U. S. Dept. Agr. Tech. Bull.* 601 (1938)
- (30) Miller, J. T., y Byers, H. G.—*J. Agr. Research*, 55, 59 (1937).
- (31) Peterson, P. J., y Butler, G. W.—*Australian J. Biol. Sci.* 15 126 (1962).
- (32) Underwood, E. J.—“Trace elements in human and animal nutrition.” *Sec. Ed. Academic Press Inc. New York* (1962).
- (33) Walsh, T., Fleming, G. A., O'Connor, R., y Sweeney, A.—*Nature*, 168, 881 (1951).
- (34) Ravikovith, S., y Margolin, M.—*Ktavim*, 7, 41 (1957). Citado por Underwood E. J. (32).
- (35) Knott, S. G., y McCray, C. W.—*Australian Vet. J.* 35, 161 (1959).
- (36) Ancizar-Sordo, J.—*Soil Sci.* 63, 437 (1947).
- (37) Robinson, W. O., y Edgington, G.—*Ibid.* 60, 25 (1945).
- (38) Kovalskii, V. V.—*Priroda* 4, 11 (1954). *Nutrition Abst. Rev.* 25, 544 (1955).
- (39) Schwarz, K.—*Nut. Rev.* 18, 193 (1960).
- (40) Nelson, A. A., Fitzhugh, O. G., y Calvery, H. O.—*Cancer Research* 3, 230 (1943).
- (41) Cherkes, L. A., Aptekar, S. G., y Volgarev, M. N.—*Byull. Eksper. Biol. i Med.* 53, 78 (1961).
- (42) Woodruff, I. O., y Gies, W. J.—*Amer. J. Physiol.* 6, 29 (1902). Citado por Cerwenka E. A. y Cooper W. C. (45).
- (43) Hall, R. H., Laskin, S., Frank, P., Maynard, E. A., y Hodge, H. C.—*Areh. Ind. Hyg.* 4, 458 (1951). *C. A.* 46, 3636 i.
- (44) Amor, A. J., y Pringle, P.—*Bull. Hyg.* 20, 239 (1945).
- (45) Cerwenka, E. A., y Cooper, W. C.—*Arch. Env. Health* 3, 189 (1961).
- (46) Clinton, M. Jr.—*J. Industr. Hyg. Toxicol.* 29, 225 (1947).
- (47) Pringle, P.—*Brit. J. Dermat.* 54, 54 (1942).
- (48) Hogger, D., y Bohm, C.—*Dermatologica* 90, 217 (1944).
- (49) Smith, M. I., Stohlman, E. F., y Lillie, R. D.—*J. Pharmacol. Exper. Therap.* 60, 449 (1937).
- (50) Heinrich, M., y MacCannon, D. M.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 36, 173 (1957). *C. A.* 52, 17522 h.
- (51) Rosenfeld, I., y Beath, O. A.—*Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 87, 295 (1954).
- (52) Shrift, A.—*Botan. Rev.* 24, 550 (1958).
- (53) Dudley, H. C.—*U. S. Pub. Health Repts.* 53, 94 (1938). *C. A.* 32 2218-6.
- (54) Dudley, H. C., y Miller, J. W.—*J. Ind. Hyg. Toxicol.* 23, 470 (1941). *C. A.* 36, 2021-1.
- (55) Symansky, H.—*Deutsch. Med. Wochschr.* 75, 1730 (1950). *C. A.* 46, 638 b.
- (56) Buchan, R. F.—*Occup. Med.* 3, 439 (1947).

- (57) Sterner, J. H., y Lidfeldt, .—*J. Pharmacol.* 73, 205 (1941). *C. A.* 36, 531-3.
- (58) Smith, M. I.—*U. S. Pub. Health Repts.* 54, 1441 (1939).
- (59) Lewis, H. B., Schultz, J., y Gortner, R. A.—*J. Pharm. Expt. Therap.* 68, 292 (1940).
- (60) Gortner, R. A.—*J. Nut.* 19, 105 (1940).
- (61) Smith, M. I., y Stohlman, E. F.—*J. Pharm. Expt. Therap.* 70, 270 (1940).
- (62) Moxon, A. L.— *Ph. D. Thesis. Univ. of Wis.* (1941).
- (63) Pearce, E. L.—*M. S. Thesis Univ. of Wis.* (1947).
- (64) Tai, T. S.—*M. S. Thesis Univ. of Wis.* (1948).
- (65) Klug, H. L., y Harshfield, R. H.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 28, 99 (1949). —*C. A.* 45, 8099 f.
- (66) Klug, H. L., Harshfield, R. H., Pengra, R. M., y Moxon, A. L.—*J. Nut.* 48, 409 (1952).
- (67) Miura, H.—*Kokumin Eisei* 27, 343 (1958). *C. A.* 55, 2932 i.
- (68) McConnell, K. P.—*Fed. Proc.* 11, 255 (1952).
- (69) Fels, I. G., y Cheldelin, V. H.—*J. Biol. Chem.* 176, 819 (1948).
- (70) Olson, O. E., y Palmer, I. S.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 34 (1955).
- (71) Halverson, A. W., Hendrick, C. M., y Olson, O. E.—*J. Nut.* 56, 51 (1955).
- (72) Olson, O. F., y Halverson, A. W.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 33, 90 (1954).
- (73) Rosenfeld, I., y Beath, O. A.—*Amer. J. Vet. Res.* 7, 52 (1946).
- (74) Wahlstrom, R. C., Kamstra, L. D., y Olson, O. E.—*J. Animal Sci.* 15, 749 (1956).
- (75) Anderson, H. D., Poley, W. E., y Moxon, A. L.—*Poultry Sci.* 20, 454 (1941).
- (76) Moxon, A. L.—*Science* 88, 447 (1939).
- (77) Moxon, A. L., y DuBois, K. P.—*J. Nut.* 18, 447 (1939).
- (78) Dubois, K. P., Moxon, A. L., y Olson, O. E.—*J. Nut.* 19, 477 (1940).
- (79) Moxon, A. L.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 21, 34 (1941).
- (80) Wahlstrom, R. C., Kamstra, L. D., y Olson, O. E.—*J. Animal Sci.* 14, 105 (1955).
- (81) Rhian, M., y Moxon, A. L.—*J. Pharm. Expt. Therap.* 78, 249 (1943).
- (82) Moxon, A. L., y Wilson, W. O.—*Poultry Sci.* 23, 149 (1944).
- (83) Moxon, A. L., Rhian, M., Anderson, H. D., y Olson, O. E.—*J. Animal Sci.* 3, 299 (1944).
- (84) Movon, A. L., Paynter, C. R., y Halverson, A. W.—*J. Pharm. Exptl. Therap.* 84, 115 (1945).
- (85) Klug, H. L., Lampson, G. P., y Moxon, A. L.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 29, 57 (1950).
- (86) Petersen, D. F., Klug, H. L., Harhfield, R. H., y Moxon, A. L.—*Ibid.* 29, 123 (1950).
- (87) Palmer, I. S., y Bonhorst, C. W.—*J. Agr. Food Chem.* 5, 928 (1957).
- (88) Kamstra, L. S., y Bonhorst, C. W.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* 32, 72 (1953).
- (89) Ganther, H. E., y Baumann, C. A.—*J. Nut.* 77, 210 (1962).

- (90) Harshfield, R. H., y Klug, H. L.—*Proc. S. Dakota Acad. Sci.* **28**, 21 (1949).
- (91) Belogorsky, J. B., y Slaughter, D.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **72**, 196 (1949).
- (92) Hurd-Karrer, A. M.—*Amer. J. Botany* **25**, 666 (1938).
- (93) Fels, I. G., y Cheldelin, V. H.—*Arch. Biochem.* **22**, 402 (1949).
- (94) Shrift, A.—*Am. J. Botany* **41**, 223 (1954).
- (95) Weissmann, G. S., y Trelease, S. F.—*Ibid.* **42**, 489 (1955).
- (96) Bonhorst, C. W., y Palmer, I. S.—*J. Agr. Food Chem.* **5**, 931 (1957).
- (97) Halverson, A. W., y Monty, K. J.—*J. Nut.* **70**, 100 (1960).
- (98) Ganther, H. E., y Baumann, C. A.—*Ibid.* **77**, 408 (1962).
- (99) Anderson, H. D., y Moxon, A. L.—*J. Nut.* **22**, 103 (1941).
- (100) Gortner, R. A., y Lewis, H. B.—*J. Pharmacol.* **67**, 358 (1939).
- (101) Smith, M. I., Westfall, B. B., y Stohlman, E. F.—*U. S. Pub. Health Repts.* **52**, 1171 (1937). C. A. **31** 7532-4.
- (102) Munsell, H. E., DeVaney, G. M., y Kennedy, M. H.—*U. S. Dept. Agr. Tech. Bull.* **534**, 25 (1936). C. A. **31**, 1472-7.
- (103) Miura, H.—*Kokumin Eisei.* **27**, 336 (1958). C. A. **55**, 2932 h.
- (104) Smith, M. I., Westfall, B. B., y Stohlman, E. F.—*U. S. Pub. Health Repts.* **53**, 1199 (1938). C. A. **32**, 6745-9.
- (105) Smith, M. I., y Lillie, R. D.—*Natl. Inst. Health Bull.* **174**, 1 (1940). C. A. **34**, 7021-8.
- (106) McConnell, K. P., y Kreamer, A. E.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **105**, 170 (1960).
- (107) Suzuki, Y., Nishigama, K., Takano, Y., Tajiri, T., y Sakurayama, H.—*Tokushima J. Exptl. Med.* **6**, 243 (1959). C. A. **54**, 21517 h.
- (108) Ewan, R. C.—Comunicación personal (1963).
- (109) Rosenfeld, I.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **111**, 670 (1962).
- (110) Westfall, B. B., y Smith, M. I.—*Natl. Inst. Health Bull.* **174**, 45 (1940).
- (111) Jones, G. B., y Godwin, K. O.—*Nature* **196**, 1294 (1962).
- (112) McConnell, K. P.—*J. Biol. Chem.* **141**, 427 (1941).
- (113) Lipinsky, S.—*Med. Pracy* **10**, 187 (1959). C. A. **54**, 13424 h.
- (114) Rosenfeld, I., y Beath, O. A.—*J. Nut.* **30**, 443 (1945).
- (115) Hopkins, L. L. Jr.—Ph. D Thesis, Univ. of Wis. (1962).
- (116) Jensen, L. S., Walter, E. D., y Dunlop, J. S.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* **112**, 899 (1963).
- (117) Moxon, A. L., Schaefer, A. E., Lardy, H. A., DuBois, K. P., y Olson, O. E.—*J. Biol. Chem.* **132**, 785 (1940).
- (118) Westfall, B. B., y Smith, M. I.—*J. Pharmacol.* **72**, 245 (1941). C. A. **35**, 7014-2.
- (119) Hofmeister, F.—*Arch. Exp. Path. u. Pharmacol.* **33**, 198 (1833-34). Citado por McConnell, K. P., y Portman, O. W. (122).
- (120) Schultz, J. y Lewis, H. B.—*J. Biol. Chem.* **133**, 199 (1940).
- (121) McConnell, K. P.—*Ibid.* **145**, 55 (1942).
- (122) McConnell, K. P., y Portman, O. W.—*Ibid.* **195**, 277 (1952).
- (123) McConnell, K. P., y Wabnitz, C. H.—*Ibid.* **226**, 765 (1957).
- (124) McConnell, K. P., Kreamer, A. E., y Roth, D. M.—*Ibid.* **234**, 2932 (1959).

- (125) Lam, K. W., Riegl, M., y Olson, O. E.—*Fed. Proc.* 20, 229 (1961).
- (126) Motley, H. L., Ellis, M. M., y Ellis, M. D.—*J. A. M. A.* 109, 1718 (1937).
- (127) McConnell, K. P., y Portman, O. W.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 79, 230 (1952).
- (128) Levander, O. A.—M. S. Thesis, Univ. of Wis. (1963).
- (129) Ganther, H. E., Levander, O. A., y Baumann, C. A.—*Fed. Proc.* 22, 377 (1963).
- (130) Rosenfeld, I., y Beath, O. A.—*J. Biol. Chem.* 172, 333 (1948).
- (131) Ganther, H. E.—Ph. D. Thesis, Univ. of Wis. (1963).
- (132) Schwarz, K., y Foltz, C. M.—*J. Am. Chem. Soc.* 79, 3292 (1957).
- (133) Schwarz, K.—*Z. Physiol. Chem. Hoppe Seyler's* 281, 106 (1948).
- (134) Weichselbaum, T. E.—*Quart. J. Exptl. Physiol.* 25, 363 (1935).
- (135) Schwarz, K.—*Fed. Proc.* 20, 666 (1961).
- (136) Schwarz, K.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 80, 319 (1952).
- (137) Schwarz, K.—*Ibid.* 78, 852 (1951).
- (138) Friedrich, W., y Bernhauer, K.—*Angew. Chem.* 65, 627 (1953).
- (139) Schwarz, K.—*Ann. N. Y. Acad. Sci.* 57, 878 (1954).
- (140) Schwarz, K., y Foltz, C. M.—*J. Biol. Chem.* 233, 245 (1958).
- (141) Schwarz, K.—*Feeds Illustrated* 40, october (1961).
- (142) Schwarz, K.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 77, 818 (1951).
- (143) DeWitt, W. B., y Schwarz, K.—*Experientia* 14, 28 (1958).
- (144) Metzger, H. J., y Hagen, W. A.—*Cornell Vet.* 17, 35 (1927).
- (145) Schubert, J. R., Muth, O. H., Oldfield, J. E., y Remmart, L. F.—*Federation Proc.* 20, 689 (1961).
- (146) Young, S., Hawkins, W. W., y Swingle, K. F.—*Am. J. Vet. Res.* 22, 416 (1961).
- (147) Young, S., Hawkins, W. W., y Swingle, K. F.—*Ibid.* 22, 419 (1961).
- (148) Lagace, A.—*J. Am. Vet. Med. Assn.* 138, 188 (1961).
- (149) Kuttler, K. L., y Marble, D. W.—*Am. J. Vet. Res.* 21, 437 (1960).
- (150) Young, S., y Hawkins, W. W.—*Ibid.* 23, 106 (1962).
- (151) Oldfield, J. E., Muth, O. H., y Schubert, J. R.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 103, 799 (1960).
- (152) Hogue, D. E., Proctor, J. F., Warner, R. G., y Loosli, J. K.—*J. Animal Sci.* 21, 25 (1962).
- (153) Muth, O. H., Oldfield, J. E., Schubert, J. R., y Remmert, L. F.—*Am. J. Vet. Res.* 20, 231 (1959).
- (154) Hyppola, K.—*Feedstuffs* 34, 36 (1962).
- (155) Muth, O. H., Schubert, J. R., Oldfield, J. E.—*Am. J. Vet. Res.* 22, 466 (1961).
- (156) Baxter, K. L.—*Proc. Nut. Soc.* 21 xix (1962).
- (157) Baxter, K. L.—*Brit. J. Nut.* 17, 105 (1963).
- (158) McLean, J. W., Thompson, G. G., y Clapon, J. H.—*Nature* 184, 251 (1959).
- (159) Eggert, R. G., Patterson, E., Akers, W. T., y Stockstad, E. L.—*J. Animal Sci.* 16, 1037 (1957).
- (160) Grant, C. A., y Thafvelin, B.—*Nord. Veterinarmed* 10, 657 (1958).
- (161) Patterson, E. L., Milstrey, R., y Stokstad, E. L.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 95, 617 (1957).

- (162) Schwars, K., Bieri, J. G., Briggs, G. M., y Scott, M. L.—*Ibid.* 95, 621 (1957).
- (163) Bieri, J. G., y Briggs, G. M.—*Federation Proc.* 18, 517 (1959).
- (164) Hove, E. L., Fry, G. S., y Schwarz, K.—*Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 98, 27 (1958).
- (165) Draper, H. H.—*Nature* 180, 1419 (1957).
- (166) Dam, H., Nielson, G. K., Prange, I., y Sondergaard, E.—*Experientia* 13, 493 (1957).
- (167) Hock, A., y Strunz, K.—*Z. Physiol. Chem.* 315, 90 (1959).
- (168) Smith, M. I., Franke, K. W., y Westfall, B. B.—*U. S. Pub. Health Repts.* 51, 1496 (1936). *C. A.* 31, 492-5.
- (169) Smith, M. I., y Westfall, B. B.—*Ibid.* 52, 1375 (1937). *C. A.* 31, 8699-1.
- (170) Hadjimarkos, D. M., y Bonhorst, C. W.—*J. Pediat.* 59, 256 (1961)
- (171) Takano, Y.—*Shikoku Acta Med.* 15, 1861 (1959).
- (172) Benavides, S. T., y Mojica, R. F.—“Seleniosis: Ocurrencia de selenio en rocas, suelos y plantas. Intoxicación por selenio en animales y en humanos.” Publicación I T-3, Instituto Geográfico de Colombia (1959).
- (173) Lemley, R. E.—*J. Lancet* 60, 528 (1940).
- (174) Lemley, R. E., y Merryman, M. P.—*Ibid.* 61, 435 (1941).
- (175) Fimiani, R.—*Folia Med.* 32, 459 (1949).
- (176) Fimiani, R.—*Ibid.* 34, 472 (1951).
- (177) Hadjimarkos, D. M., y Bonhonht, C. W.—*J. Pediat.* 52, 274 (1958).
- (178) Cadell, P. B., y Cousins, F. B.—*Nature* 185, 863 (1960).
- (179) Hadjimarkos, D. M.—*Arch. Oral Biol.* 3, 143 (1961).
- (180) Hadjimarkos, D. M.—*Nature*, 193, 178 (1962).
- (181) Hadjimarkos, D. M., y Bonhorst, C. W.—*Ibid.* 193, 177 (1962).
- (182) Dudley, H. C.—*Ind. Med.* 7, 233 (1938). *C. A.* 32, 9329-9.
- (183) Dudley, H. C.—*U. S. Pub. Health Repts.* 53, 281 (1938). *C. A.* 32 2644-9.