

Quimiopreención de cáncer y déficit de selenio ambiental

Pablo Bórquez M¹, Maurice Clarke R²

RESUMEN

El Selenio (Se) es un oligoelemento esencial en la biología humana, que ha tenido un rol protagónico en los estudios de quimiopreención de cáncer los últimos 20 años. En este artículo se discute la evidencia que ha ligado a este oligoelemento con la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer, especialmente en lo que dice relación con el nivel plasmático de Se en las poblaciones suplementadas. Se presenta también el caso particular de la Provincia de Osorno, en la Décima Región de Chile, que presenta un severo déficit ambiental de este oligoelemento debido a sus particulares características orográficas y se analiza su posible relación con la alta mortalidad por cáncer que presenta la provincia. (Palabras claves/Key words: Selenium, cancer).

INTRODUCCIÓN

El Selenio (Se) es un micro nutriente esencial para el ser humano, forma parte de al menos 4 Glutación Peroxidadas (GSH-Px) que desempeñan funciones antioxidantes. Estas proteínas contienen el Se en la forma del aminoácido Seleniocisteína. Las GSH-Px incluyen 4 isoenzimas, de las cuales la GSH-Px1 es la más abundante en mamíferos y su actividad es regulada en el hígado en base al nivel plasmático de Se, así hay una relación entre su actividad biológica y el nivel plasmático. Junto con la GSH-Px3 son consideradas una de las principales enzimas antioxidantes. Catalizan la reducción del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y de otros peróxidos orgánicos a través de la oxidación del Glutación Reducido en Glutación Oxidado. De esta manera estas enzimas aportan una de las principales líneas de defensa frente a los hidroperóxidos, contribuyendo a reducir el stress oxidativo¹.

Los mecanismos de protección proporcionados por estas enzimas relacionadas con la carcinogénesis incluyen el contribuir con la

inducción de la apoptosis en células tumorales, regulación de lipooxigenasas, inhibición de la formación de aductos de DNA y la detención del ciclo celular en células tumorales afectadas por radicales libres².

El objetivo de este trabajo es revisar algunos aspectos de la quimiopreención en cáncer con Selenio, y analizar la situación puntual de déficit ambiental de este oligoelemento en la provincia de Osorno, en el sur de Chile y su posible relación con la alta mortalidad por cáncer que hay en la zona.

QUIMIOPREVENCIÓN DE CÁNCER Y SELENIO

El Se ha tenido un rol en quimiopreención durante los últimos 20 años. El Nutricional Prevention of Cancer Study (NPC Study) de Clark et al. dividió de manera aleatoria a 1312 pacientes para recibir un placebo o 200µgr de Se al día. Este estudio estaba diseñado para medir la reducción de la incidencia de un segundo cáncer de piel no melanoma en relación al uso de Se. El análisis interino determinó que los aportes de Se

¹ Cirujano Oncólogo, Hospital Base de Osorno. Profesor Adjunto de Cirugía. Unidad de Investigación, Escuela de Medicina, sede Osorno de la Universidad Austral de Chile (UACH).

² Ingeniero Agrónomo. Magíster en Ciencias.

Correspondencia: a Dr. Pablo Bórquez M. cir.oncologo@yahoo.es. Escuela de Medicina, Sede Osorno, Universidad Austral de Chile (UACH). Av. Guillermo Bühler N° 1712. Osorno. Fono fax: 56-064-253733. Trabajo financiado con proyecto interno DID/S-2009-35.

no tuvieron efectos en reducir la incidencia de estos cánceres de piel, sin embargo, hubo una reducción global de la incidencia de otros carcinomas. De este modo el protocolo se modificó sobre la marcha para estos fines demostrando finalmente una reducción de la incidencia de cáncer pulmonar en un 46%, de cáncer colorrectal en un 48% y en el cáncer de próstata en un 63%³. Otros estudios también demostraron una reducción de la mortalidad en otros tipos de cáncer, por ejemplo hay evidencia que el cáncer de esófago y gastroesofágico reduce sus tasas de mortalidad con el aporte de Se, así existe una relación inversa entre el nivel plasmático de Se y la mortalidad por cáncer. También puede reducir en un 35% la incidencia de cáncer hepático en poblaciones de alto riesgo⁴.

Una revisión reciente de Bjelakovic et al⁵. relacionada con el efecto de antioxidantes en la prevención de cánceres de próstata y gastrointestinales no demostró un efecto benéfico en relación a cáncer prostático, cáncer esofágico, gástrico, colorrectal, pancreático, hepático y de vía biliar. Fue realizado sobre 20 ensayos clínicos aleatorizados de excepcional calidad y que involucraban 211.818 pacientes. Sin embargo plantea que para el caso del Se puede haber un efecto protector que no es categórico debido a posibles sesgos en los diseños empleados en los estudios previos, como es el caso del NPC Study de Clark et al⁶. Este efecto protector se aprecia en 5 estudios de suplementación con Se, en que el RR de la reducción de incidencia de cáncer es de 0.59 (IC95% 0.46-0.75). Como es de suponer plantea la necesidad de realizar más estudios al respecto.

No obstante la abundancia de evidencia en este sentido, en enero de 2009 fue publicado en JAMA uno de los mejores y más concluyentes trabajos de investigación relacionados con Se y quimiopreención en cáncer y que echó por tierra mucha de la evidencia existente hasta esa fecha. El grupo de Lippman y cols⁶. del MD Anderson realizó un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego entre 2001 y 2004. Los pacientes fueron seguidos en promedio 5.5 años y en él demostró categóricamente que no hay una reducción de la incidencia de cáncer prostático (que era el objetivo final del trabajo) ni en la incidencia de cáncer pulmonar, colorrectal y de otros cánceres. Una de las razones por las cuales los autores creen explicar este fenómeno, es que la población de pacientes incluidos en este trabajo tenían altos niveles plasmáticos de Se en comparación a otras poblaciones que sí se

beneficiaron con la suplementación y que tenían niveles plasmáticos menores de Se (como la población del estudio NPC de Clark et al)³. Esta información motivó una extensa editorial publicada en el mismo número de JAMA⁷, en la cual se analizan los factores por los cuales se obtuvieron dichos resultados. Una de las razones que plantea el editor nuevamente es que el nivel plasmático inicial de Se en la población a suplementar es uno de los elementos que modifican la respuesta.

A estas alturas queda claro que la magnitud del efecto protector del Se depende del nivel plasmático inicial de la población previo a la suplementación. El estudio SU.VI.MAX⁸, doble ciego, aleatorizado realizado en prevención primaria de cáncer demostró que luego de 7.5 años de seguimiento de una población suplementada con 100µgr de Se (entre otros minerales) versus placebo, había una reducción de la incidencia global de cáncer, principalmente en hombres. Los investigadores observaron un mayor efecto benéfico de la suplementación en hombres aunque su nivel plasmático basal de Se era algo mayor que en mujeres (1.13±0.2 µmol/lit en hombres versus 1.08±0.19 µmol/lit respectivamente). El efecto benéfico se apreciaba en los dos grupos debido a que en ambos el nivel basal era menor de 1.2 µmol/lit, nivel considerado bajo). Así en este estudio se vuelve a confirmar que el nivel basal de Se en sangre era un determinante en la magnitud de la reducción de la incidencia de cáncer.

En otro estudio⁹ los investigadores miden el nivel plasmático de Se en 13.887 adultos (reclutados entre 1988 y 1994, una muestra representativa de la población americana). Ellos obtienen un valor promedio de Se plasmático de 125 ngr/ml; luego de 12 años de seguimiento vieron que este nivel plasmático era fundamental en la reducción del riesgo de cáncer. Después de un análisis multivariado los niveles plasmáticos iniciales ≥ 130.39 ngr/ml se correspondían con un OR de 0.69 (IC95% 0.53-0.9) confirmando este efecto protector.

SITUACIÓN DEL CÁNCER, DE LO GENERAL A LO PARTICULAR

Chile ha sufrido en las últimas décadas un progresivo envejecimiento de la población, sabemos también que la edad es el principal factor de riesgo para la aparición de un cáncer¹⁰. De este modo el cambio epidemiológico experimentado ha modificado las causas de

morbimortalidad en la población; en 2005, los tumores en Chile constituyen según la información del MINSAL¹¹ la 2ª causa de muerte, es decir, 24.8% de la mortalidad de la población general, con una tendencia sostenida al aumento de la tasa de mortalidad en hombres (128.4 por cien mil habitantes) y mujeres (119 por cien mil habitantes) siendo la tasa global de 123.7 por cien mil habitantes. Ese año la II Región (Antofagasta) presentó al cáncer como primera causa de muerte, desplazando a las enfermedades del sistema circulatorio al 2º lugar dentro de la mortalidad general en una tendencia que probablemente continúe.

La provincia de Osorno tiene una población total según el Censo de 2002 de 221.509 habitantes, con un 49.68% de hombres y un 50.31% de mujeres¹². Nuestra provincia no es ajena a este fenómeno, siendo la tasa de mortalidad por cáncer en 2007 de casi 160 por 100 mil habitantes, muy superior a la tasa nacional. Esta situación reviste especial gravedad, debido a que existe la impresión clínica de que algunos sectores de la provincia tendrían una mayor frecuencia de cáncer en su población. Esta impresión derivada de la atención directa de los pacientes no ha podido ser corroborada debido a que no contamos con un registro poblacional de cáncer, por ende desconocemos la incidencia de esta enfermedad en nuestra población beneficiaria, pero viendo esta tasa de mortalidad es posible que esta impresión clínica sea correcta.

Respecto a la situación del cáncer y su relación con el Selenio existen antecedentes preocupantes. Un estudio realizado en 2001¹³ midió el contenido de Selenio en pasto de praderas y suelos de distintos lugares de la X Región (en la provincia de Osorno, suelos representativos de la ciudad de Osorno, poblados de los alrededores,

suelos de la costa y de cordillera, Tabla N° 1). Determinó que el 73% de las praderas son deficitarias en Selenio. Según las normas de la FDA los suelos de la provincia de Osorno contienen menos de un tercio de lo estimado como adecuado, y algunos sectores específicos son de los suelos más pobres del mundo en este oligoelemento. Esta situación tiene importantes implicancias económicas relacionadas con el rendimiento de la agricultura y la ganadería que son advertidas en el estudio de Clarke, pero además puede tener un impacto difícil de dimensionar para la población que habita esta zona.

El contenido y calidad del Se disponible para el ser humano es reflejo de su dieta y a la larga son también dependientes del contenido y calidad de este oligoelemento en el suelo y en el agua que habitan, consumen y se desarrollan, por tanto la pobreza o abundancia de este oligoelemento en el medioambiente trae aparejadas repercusiones para el ser humano. Los componentes del suelo pasan a los vegetales que componen la dieta y finalmente van a formar parte de proteínas animales. Hay vegetales que casi no contienen Se en su composición, otras se consideran acumuladores naturales del oligoelemento como por ejemplo algunas formas de mostaza, los hongos y el ajo¹⁴.

Dentro de los factores que modifican la cantidad y la calidad del Se se encuentran entre otros la acidez o la alcalinidad del suelo, el potencial Redox, la salinidad. En la provincia de Osorno la situación se ve agravada debido a que el suelo de la Región fue originado de cenizas volcánicas recientes o Trumaos, lo que los hace muy susceptibles a presentar déficit de oligoelementos. Esta situación empeora en áreas de alta pluviometría¹³.

Tabla 1. Contenido de Selenio en suelos y forrajes, en °gr/gr (partes por millón o ppm).

LOCALIDAD	TIPO DE PRADERA	CONTENIDO DE SELENIO (°gr/gr)
OSORNO	Fertilizada	0.08
OSORNO	No fertilizada	0.10
PUERTO OCTAY	Fertilizada	0.07
PUERTO OCTAY	No fertilizada	0.10
SECTOR CUDICO (TRUMAO)	Fertilizada	0.07
SECTOR CUDICO (TRUMAO)	No fertilizada	0.10
SECTOR CRUCERO (PURRANQUE)	Fertilizada	0.09
SECTOR CRUCERO (PURRANQUE)	No fertilizada	0.09
Valor de referencia FDA (Olfield, 1992)		0.30

De este modo tenemos en la provincia de Osorno suelos y praderas endémicamente pobres en Se, además de zonas geográficas con una alta mortalidad por cáncer debido probablemente a una alta incidencia de esta enfermedad. Es una combinación de situaciones graves que genera

varias preguntas que es necesario contestar, como por ejemplo, cuál es el estatus del Se en nuestra población?, ¿debemos plantear una suplementación?, ¿tenemos una alta incidencia de cáncer? Debemos intentar averiguar lo que sucede.

REFERENCIAS

1. Tapiero H, Townsend DM, Few KD. The antioxidant role of Se and Seleno compounds. *Biomedicine and Pharmacotherapy* 2003; 57: 134-44.
2. Naithani R. Organo Selenium compounds in cancer chemoprevention. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8(7):657-68.
3. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, Slate EH, Chalker DK, Chow J et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996; 276:1957-1967.
4. Wei WQ, Abnet CC, Qiao YL, Dawsey SM, Dong ZW, Sun XD et al. Prospective study of serum selenium concentrations and esophageal and gastric cardia cancer, heart disease, stroke, and total death. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(1):80-5.
5. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Antioxidant supplements for preventing gastrointestinal cancers. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jul 16;(3): CD004183.
6. Lippman S, Klein E, Goodman P, Lucia MS, Thompson I, Ford L et al. Effect of Selenium and Vitamin E on risk of prostate cancer and other cancers. The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA* 2009; 301(1): 39-51.
7. Gann P. Randomized trials of antioxidant supplementation for cancer prevention. First bias now chance-next, cause. *JAMA* 2009; 301(1):102-301.
8. Galan P, Briançon S, Favier A, Bertrais S, Preziosi P, Faure H et al. Antioxidant status and risk of cancer in the SU.VI.MAX study: is the effect of supplementation dependent on baseline levels? *Br J Nutr* 2005; 94(1):125-32.
9. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med* 2008; 168 (4):404-10.
10. Bórquez P, Romero C. El paciente oncológico geriátrico. *Rev Chil Cir* 2007; 59 (6):467-71.
11. Disponible en [http://: www.minsal.cl](http://www.minsal.cl). Consultado el 25 de Abril de 2009.
12. Disponible en [http://: www.ine.cl](http://www.ine.cl). Consultado el 25 de Abril de 2009.
13. Clarke M. Determinación de Yodo, Selenio y otros macroelementos en 12 series de suelo de la X Región. Contrato de Consultoría, Mayo de 2002. Fundación para la innovación agraria, FIA. Información proporcionada por el autor.
14. Navarro-Alarcón M, Cabrera-Vique C. Selenium in food and the human body: A review. *Sci Total Environ* 2008; 400:115-141.