

# SELENIO: LA IMPORTANCIA DE UN ELEMENTO TRAZA ESENCIAL

Por **Dr. Enrique J. Barán\***

## INTRODUCCIÓN

Sin lugar a dudas, el selenio se ha transformado en los últimos años de un elemento casi desconocido para los legos en uno de los más populares y actuales. Hasta tal punto que ciertas publicaciones de divulgación y algunas propagandas comerciales lo presentan como un sistema de propiedades maravillosas y hasta milagrosas que, entre otras cosas, sería capaz de evitar el envejecimiento y aun de curar el cáncer!

Es hora pues de preguntarse cuánto hay de cierto en estas aventuradas afirmaciones y de tratar de entender cuál es el papel que este elemento realmente desempeña en los seres vivos.

En este artículo trataremos de encontrar algunas respuestas a dichos interrogantes e intentaremos demostrar el rol central que el selenio juega durante algunos procesos metabólicos y fisiológicos fundamentales.

## ALGUNOS ASPECTOS BÁSICOS DE LA QUÍMICA DEL SELENIO

El elemento fue descubierto en forma accidental por el químico sue-

co J. J. Berzelius en 1817, quien también descubrió a los elementos silicio, cerio y torio. Su nombre le fue dado por *Selene*, la personificación griega de la luna, debido a su gran analogía con el previamente descubierto elemento telurio (de *Tellus* = tierra). Su historia reciente demuestra que muy pocas veces el nombre de un elemento resultó tan bien elegido ya que, al igual que el cuerpo celeste que le dio el nombre, el elemento muestra al Hombre dos caras: una oscura, la otra brillante. Por un lado es un tóxico poderoso y por el otro se ha revelado como un bioelemento esencial, sin el cual no sobreviviríamos.

El selenio pertenece al grupo 16 del sistema periódico, el llamado grupo de los calcógenos (= formadores de minerales), ubicándose entre el azufre y el telurio, elementos con los que tiene marcadas analogías aunque algunas diferencias notables, responsables en parte de su papel biológico diferencial. Por otra parte, es mucho menos abundante que el azufre (la relación Se/S en la Naturaleza es del orden 1/5000) aunque se lo encuentra habitualmente asociado al mismo en numerosos sulfuros naturales<sup>1</sup>.

El elemento se obtiene usualmente a partir de los barros anódicos que quedan en las celdas electrolíticas de refinado de cobre. Se conocen al menos seis variedades alotrópicas de

selenio; las tres formas rojas ( $\alpha$ -Se,  $\beta$ -Se y  $\gamma$ -Se) que son termodinámicamente inestables, consisten en anillos  $Se_8$  similares a los presentes en el  $\alpha$ -S o azufre amarillo, mientras que la forma más estable es el llamado Se-gris, que posee características "metálicas" y una estructura de cadenas helicoidales. Se conocen además formas amorfas y vítreas<sup>1</sup>.

Sus propiedades semiconductoras lo hacen útil para su empleo en sistemas de fotocopiado y en la construcción de fotocélulas, algunos de sus compuestos encuentran aplicación como colorantes o decolorantes en la industria del vidrio o en la construcción de rectificadores de corriente. También ha hallado aplicación en la preparación de algunos pigmentos, como catalizador, como aditivo a lubricantes y en la industria farmacéutica como constituyente de preparaciones anticáspas.

Al igual que el azufre, el selenio genera una gran cantidad de óxidos y haluros de variadas estequiometrías, p.ej.  $SeO_2$ ,  $SeO_3$ ,  $SeF_4$ ,  $SeF_6$ ,  $SeCl_4$ ,  $Se_2Cl_2$ ,  $SeBr_4$ , etc. así como también oxohaluros tales como  $OSeF_2$ ,  $OSeCl_2$  y  $O_2SeF_2$ <sup>1</sup>.

A pesar de la similitud en propiedades físicas y químicas de azufre y selenio, tanto en sus formas elementales, como en muchos de sus compuestos, ambos elementos no llegan a sustituirse *in vivo*. Una posible ra-

\* Centro de Química Inorgánica (CEQUINOR) U. N. La Plata C.C. 962, (1900) La Plata

zón para ello tal vez deba buscarse en el diferente comportamiento redox de sus estados de oxidación más importantes. Así, mientras que en el  $\text{SO}_3^{2-}$ , el azufre (IV) tiene una fuerte tendencia a oxidarse, en el  $\text{SeO}_4^{2-}$  el selenio (VI) tiende a reducirse. Esta diferencia química aparece como muy importante en los seres vivos ya que, en general, los compuestos de selenio presentes en ellos tienden a reducirse mientras que los de azufre tienden a oxidarse<sup>2</sup>.

Por otro lado, y a pesar de que los oxoácidos de azufre y selenio tienen estructuras y fuerzas ácidas similares, el  $\text{H}_2\text{Se}$  es un ácido mucho más fuerte que el  $\text{H}_2\text{S}$ . Esta diferencia es, seguramente, también muy importante en el comportamiento de restos -SH y -SeH en residuos de aminoácidos y proteínas, y determina que a pH fisiológico, el grupo sulfhidrilo permanezca protonado, mientras que el selenohidrilo esté prácticamente disociado en forma total<sup>2</sup>.

### EFFECTOS TÓXICOS DEL SELENIO

La historia inicial del elemento está asociada, casi exclusivamente, con su elevada toxicidad ya que su esencialidad fue descubierta y documentada en forma fehaciente recién hacia fines de la década de los '50.

Haciendo un poco de historia encontramos que ya hacia fines del s. XIII, Marco Polo en su clásico libro de viajes, describe muy detalladamente una enfermedad que afectaba a los animales de carga en ciertas regiones desérticas de China, como consecuencia de la ingesta de ciertas plantas venenosas. Los síntomas típicos que se observan en estos casos incluyen inflamaciones en las mandíbulas y el cuello, y caída de las crines, colas y cascos observándose finalmente creciente inflamación en las articulaciones, seguida de parálisis que finalmente conduce a la muerte.

En otros casos, se observa una dolorosa inflamación en los ojos seguida de ceguera<sup>4</sup>. Síntomas similares fueron reportados nuevamente a mediados del siglo pasado en informes de la caballería estadounidense durante la conquista del Oeste americano, en regiones donde se encuentran plantas de características similares.

Según sabemos hoy, estos vegetales son capaces de concentrar niveles importantes de selenio<sup>3-5</sup>, razón por la cual muchas veces se las denomina "plantas indicadoras de selenio"<sup>2,3</sup>. Suelen crecer en regiones semiáridas, y en suelos ricos en selenio siendo las especies más estudiadas las pertenecientes al género *Astragalus*. Estudios taxonómicos de estas y otras especies relacionadas, usualmente enfatizan el desagradable olor aliáceo de las mismas, originado en concentraciones importantes de diversos compuestos orgánicos de selenio<sup>3</sup>.

Las bases bioquímicas de la fuerte toxicidad del selenio no son todavía claramente conocidas y comprendidas. En algunos organismos se ha observado una inhibición de la división celular. En general se ha admitido que, debido a sus similitudes químicas, el selenio sería capaz de reemplazar al azufre en diversas biomoléculas, alterando su funcionamiento. No obstante, más recientemente se ha comprobado que muchas veces es posible efectuar esa sustitución sin producir alteraciones funcionales de manera tal, que la suposición original de que el selenio altera marcadamente el metabolismo normal del azufre está sujeta a discusión y revisión.

### EL SELENIO COMO ELEMENTO TRAZA ESENCIAL

En 1954 aparece por primera vez una publicación en la que se hace referencia al efecto positivo que tendría el selenio para la actividad de un

sistema enzimático bacteriano<sup>6</sup>. Pero el trabajo que realmente significó el comienzo del reconocimiento de la esencialidad del selenio fue un artículo publicado por Schwarz y Foltz en 1957<sup>7</sup> en el que se demuestra que el selenio es capaz de inhibir la formación de necrosis hepáticas en ratas. Este descubrimiento resultó de la observación de que ratas alimentadas con una determinada levadura como única fuente de proteínas, mostraban a los pocos días importantes daños hepáticos que conducían inexorablemente a su muerte. Se determinó que la levadura utilizada no contenía prácticamente ni vitamina E ni L-cistina y que el agregado de estos sistemas a las dietas protegía a los animales de los mencionados daños hepáticos. Sin embargo, se hizo pronto evidente que debía existir un sistema adicional que ejercería ese mismo efecto protector, al que se denominó primeramente factor 3. Ese factor se encontró prontamente en la caseína, la levadura de cerveza y en algunos tejidos animales (riñón, hígado, etc.). La extracción y enriquecimiento de este factor 3, condujo a fracciones bastante puras del mismo, las que en medio alcalino desprendían un característico olor aliáceo, lo que inmediatamente hizo pensar en la posible existencia de un compuesto de selenio en el mismo, suposición que luego fue rápidamente confirmada<sup>7</sup>.

Una gran variedad de compuestos de selenio se mostraron eficaces como aditivos nutricionales y con efectos protectivos similares, aunque en general resultan ser menos eficientes que el factor 3. Tanto ciertos compuestos inorgánicos como orgánicos de selenio mostraban esa acción protectora, la que empero no se observaba al utilizar selenio elemental.

En el mismo año 1957 también se pudo demostrar que otra enfermedad llamada *díatesis exudativa*, era asimismo relacionable a deficiencias de

selenio. Esta enfermedad, conocida en aves de corral, principalmente en pollos y pavos, se caracteriza por la acumulación de gran cantidad de fluido bajo la piel abdominal así como por rápidas pérdidas de peso. Este desorden habitualmente se observa en aves jóvenes, entre 3 y 6 semanas de edad, y lleva rápidamente a su muerte.

Un segundo tipo de patologías, mucho más importantes desde el punto de vista económico, la constituyen ciertas enfermedades musculares que también se originan en deficiencias de selenio. En vacunos y bovinos, y alrededor de los 3 meses de edad, se presenta en forma de una distrofia muscular (*white muscle disease*) caracterizada por una fuerte rigidez corporal acompañada de pérdidas de peso y que degenera en posturas anormales que frecuentemente imposibilitan mamar al animal, lo que lo lleva rápidamente a la muerte. En otros casos, se observan como efectos secundarios infecciones de diverso tipo y, cuando se afecta el músculo cardíaco, casos de muerte súbita. En porcinos, esta deficiencia suele manifestarse en forma de necrosis hepáticas y desórdenes cardíacos severos, incluyendo hemorragias internas que hacen que el corazón adquiera un aspecto de mora (*mulberry heart disease*).

Un tercer tipo de enfermedades asociables a deficiencias de selenio se observaron inicialmente en ciertas regiones de Nueva Zelanda, en las que se reportaron importantes problemas reproductivos con hasta el 75% de mortandad embrionaria en ovejas. A pesar de que las ovejas madres mostraban en general una buena constitución, sus embriones solían morir entre 3 y 4 semanas después de la fecundación. También este problema pudo ser revertido suplementando los alimentos con compuestos de selenio.

En el caso del Hombre se conoce una cardiomiopatía endémica claramente asociada a deficiencia de selenio, es la llamada *enfermedad de Keshan* que se observa en ciertas regiones de China, caracterizadas por concentraciones extremadamente bajas de selenio en los suelos. Esta enfermedad que afecta especialmente a niños de hasta 15 años de edad, produce importantes trastornos en el ritmo cardíaco, llevando frecuentemente a la muerte. La Academia de Ciencias de la República China creó en la ciudad de Xian, a principios de la década de los '70, un Centro de Investigaciones para el estudio de esa enfermedad y entre 1977 y 1979 realizó una amplia campaña profiláctica en niños de edad escolar cuya dieta se suplementaba con 0,5-1 mg de selenito de sodio semanalmente, logrando en corto tiempo una reversión espectacular de la situación hasta tal punto, que tuvieron que prescindirse de los grupos de control, a los que no se suplementaba selenio, para no perjudicarlos injustamente<sup>5</sup>. Se estima que actualmente el problema ha quedado totalmente superado.

Más recientemente se ha reconocido una segunda enfermedad humana, también relacionada a bajos niveles de selenio. Es el llamado *mal de Kashin y Beck*, que ocasiona desórdenes graves en la estructura ósea, deformaciones en las articulaciones y debilitamiento muscular. Si bien este mal no lleva habitualmente a la muerte, genera deformaciones corporales graves y permanentes.

### ASPECTOS BÁSICOS DE LA BIOQUÍMICA DEL SELENIO

A partir de su descubrimiento de la esencialidad del selenio, Schwartz y colaboradores ensayaron varios centenares de compuestos del mismo con el fin de encontrar una especie

química capaz de presentar la misma potencia que el llamado factor 3 y a efectos de comenzar a comprenderse el papel bioquímico del mismo<sup>8</sup>.

Todas las evidencias hasta ahora acumuladas en torno al rol biológico del selenio en organismos superiores apuntan al hecho de que este elemento desempeña un papel similar al de la vitamina E. Esto es, participa de alguna manera en sistemas que protegen a los seres vivos de procesos oxidativos. Dicho de otra manera, el selenio cumpliría el papel de sistema defensivo frente a la degradación oxidativa de estructuras biológicas por parte de radicales libres y/o peróxidos.

Hasta el presente, el sistema enzimático dependiente de selenio mejor caracterizado en mamíferos es la llamada glutatión-peroxidasa, que no es otro que el inicialmente descubierto por Schwartz y Foltz. Esta enzima, aislada de diversas fuentes animales presenta pesos moleculares que oscilan entre 76.000 y 92.000 Da y está constituida por cuatro subunidades iguales, cada una de las cuales contiene un átomo de selenio, en forma de residuo del aminoácido selenocisteína (Fig. 1).

Se supone que el papel fisiológico de esta enzima es el de catalizar la destrucción del agua oxigenada y más especialmente de hidroperóxidos lipídicos. Estos compuestos son productos colaterales muy reactivos generados en la reducción incompleta de oxígeno molecular a agua y se originan por oxidación de lípidos insaturados de membranas, pudiendo ocasionar rápidos desórdenes funcionales en las mismas. El proceso enzimático transforma estas muy agresivas especies en otras que pueden ser fácilmente eliminadas por los organismos.

Para su funcionamiento la enzima utiliza al glutatión reducido (GSH, Fig. 2a) como reductor, el que durante el

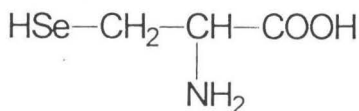
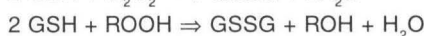
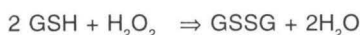


Fig. 1. Estructura de la selenocisteína.

proceso es transformado en glutatión oxidado (GSSG, Fig. 2b):



Es decir, el agua oxigenada pasa a agua y los hidroperóxidos orgánicos (ROOH) a una mezcla de agua y alcohol.

Es interesante de comentar que la glutatión-peroxidasa ha sido detectada en casi todos los tejidos de mamíferos, lo que pone de manifiesto su importante papel funcional.

En años recientes se han descrito algunos otros sistemas enzimáticos conteniendo selenio, ninguno de los cuales está todavía suficientemente bien caracterizado. En tejido muscular de ovinos se ha encontra-

do una selenoproteína con un peso molecular del orden de 10000 Da; esta proteína parece estar ausente en animales que presentan desórdenes musculares, como por ejemplo el comentado *white muscle disease*<sup>4</sup>. Asimismo, se ha identificado una proteína de selenio en plasma, usualmente llamada selenoproteína P, la misma posee un peso molecular del orden de 80000 Da y parece contener múltiples unidades de selenocisteína<sup>9</sup>, así como también una nueva enzima aparentemente involucrada en el metabolismo del yodo<sup>10</sup>.

Es evidente que la protección de las membranas y el resguardo de su estabilidad son fundamentales para mantener en correcto funcionamiento las complejas maquinarias biológicas y por lo tanto, el papel de los sistemas de protección de las mismas no puede dejar de ser valorado en toda su dimensión e importancia. Por otro lado algunas hipótesis recientes, no totalmente libres de crítica, sugieren que tanto el envejecimiento como el desarrollo de algunos tipos de tumores podrían estar relacionados a una ineficiente acción inhibitoria de

los procesos de daño celular por parte de radicales libres y sistemas similares (la llamada *free radical theory of aging*)<sup>11</sup> y este es, probablemente, el origen de la popularidad del selenio como elemento protector del cáncer y fuente de rejuvenecimiento!

Para completar esta sección vale la pena mencionar dos cuestiones adicionales vinculadas al elemento que nos ocupa. Si bien la información sobre enzimas selenio-dependientes presentes en mamíferos es todavía bastante limitada, existe muchísima información sobre sistemas de este tipo, caracterizados en diversas especies bacterianas. Estos incluyen, entre otros, una *formato dehidrogenasa* (que es capaz de transformar formato en dióxido de carbono), una *glicina reductasa* (que cataliza la transformación del aminoácido glicina en acetato) así como diversas *hidrogenasas* (que son capaces de catalizar la reacción  $2\text{H}^+ + 2\text{e}^- \rightleftharpoons \text{H}_2$ , en cualquiera de los dos sentidos indicados por la ecuación). Un detalle interesante de recalcar, es el hecho de que en todos estos sistemas, así como en algunos otros recientemente estudiados, el selenio se presenta siempre en forma de selenocisteína (Fig. 1). Por dicha razón se ha comenzado a sugerir reiteradamente que este aminoácido debería ser incorporado a la lista de los aminoácidos considerados como esenciales para la Vida<sup>11, 12</sup>.

Por otra parte, se ha reconocido también que el selenio parece formar parte de algunos sistemas de detoxificación presentes en diversos organismos, ante todo en el control de la toxicidad de los elementos cadmio y mercurio<sup>4, 12</sup>.

Por todo lo expuesto, resulta claro que la suplementación de selenio puede ser altamente beneficiosa tanto para animales como para el Hombre. En el caso de la ganadería, esta suplementación ha alcanzado una extensiva legalización a nivel mun-

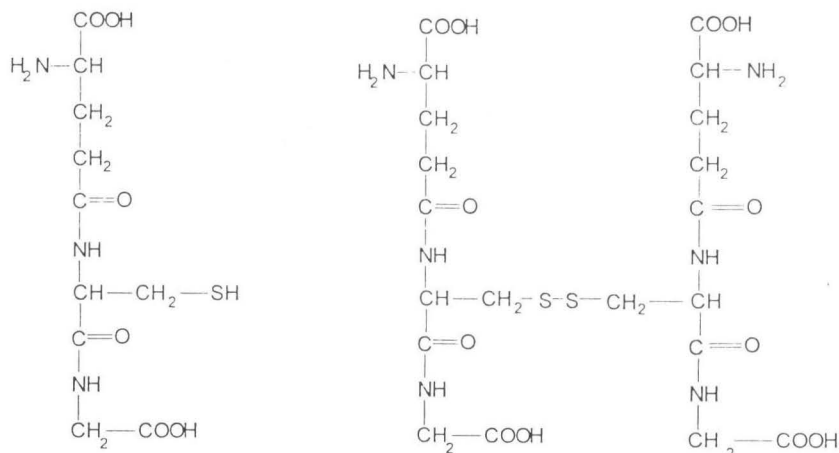


Fig. 2. Estructura del glutatión (a) y del glutatión oxidado (b).

dial<sup>5</sup> y ha mejorado, indirectamente, los niveles medios de selenio de las poblaciones involucradas. Asimismo, en numerosos países se ha comenzado a agregar selenio a los fertilizantes. En la farmacología humana, la suplementación de selenio se hace habitualmente tanto a través de compuestos inorgánicos (p. ej.  $\text{SeO}_2$ ,  $\text{Na}_2\text{SeO}_3$  o  $\text{Na}_2\text{SeO}_4$ ) como orgánicos (selenometionina o levaduras desarrolladas en caldos de cultivo ricos en selenio)<sup>2</sup>.

## SELENIO, CÁNCER Y SIDA

El selenio ha sido claramente reconocido como un agente nutricional de protección anticancerígena de amplio espectro. Es más, aun antes de su reconocimiento como elemento esencial, diversas preparaciones a base de selenio ya se utilizaban en las terapias del cáncer, lo que permite considerarlo como el primer agente quimioterapéutico anticancerígeno moderno<sup>13</sup>. En este contexto es oportuno recordar que los casos de mortalidad humana por cánceres son marcadamente menores en regiones geográficas ricas en selenio, hecho que ha sido clara y fehacientemente demostrado en muchas regiones del Mundo.

Continuadas experiencias con animales revelan claramente que la suplementación con selenio por encima de los valores nutricionales mínimos inhibe en forma muy potente diversos tipos de cánceres experimentales<sup>14-16</sup> y, por otro lado, se sugiere también que los riesgos de cáncer aumentarían al disminuir los niveles nutricionales del elemento<sup>15</sup>. De todas maneras, y a pesar de la enorme cantidad de estudios realizados, muchas de las conclusiones obtenidas siguen siendo contradictorias y poco claras por lo que los efectos antineoplásicos del selenio están muy lejos de ser totalmente comprendidos<sup>16</sup>. De todas maneras, y como la mayo-

ría de las experiencias realizadas en animales fueron hechas utilizando niveles de selenio marcadamente superiores a los requerimientos nutricionales mínimos, podría admitirse que sus efectos anticancerígenos probablemente implican mecanismos que no están necesariamente relacionados con las selenoproteínas conocidas, habiéndose sugerido la participación de otras especies de selenio, que podrían ser productos normales del metabolismo del elemento<sup>15</sup>.

Recientemente se ha demostrado también que pacientes afectados por SIDA presentan claras evidencias de deficiencia de selenio, manifestada en bajos niveles del elemento en plasma y en eritrocitos, así como en una marcada disminución de la actividad de la enzima glutatión-peroxidasa<sup>17</sup>. Estos resultados están en concordancia con el hecho de que muchos autores consideran al selenio como esencial para el mantenimiento de la respuesta inmune<sup>18, 19</sup>. Y, por otra parte, primeros estudios de suplementación de selenio a enfermos de SIDA han mostrado algunos efectos altamente positivos sobre el estado general de los pacientes<sup>19</sup>.

## CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

Por todo lo expuesto, es evidente que el selenio juega un papel clave en el correcto funcionamiento de los organismos y también podría llegar a tener importante impacto en relación a varias enfermedades y desórdenes fisiológicos muy serios. En el recientemente celebrado 6to. Simposio Internacional sobre Selenio en Biología y Medicina, realizado en Beijing en agosto de 1996, numerosos expositores remarcaron en forma reiterada que el selenio actúa como estimulante de las respuestas inmunes del organismo, lo que junto a sus reconocidas propiedades antioxidantes, le

confiere las características de un agente "protector" de muy amplio espectro<sup>20</sup>.

De todas formas debe remarcarse muy especialmente que las suplementaciones de este elemento deben ser controladas muy cuidadosamente debido a que la dosis tolerable suele estar muy próxima a la tóxica para la mayoría de los compuestos sencillos de selenio<sup>5</sup>. Entre los alimentos más ricos en selenio deben mencionarse las carnes, el pescado y los cereales, pero sus niveles son fuertemente dependientes del contenido en selenio de los suelos<sup>21</sup>. También el ajo, ciertos tipos de hongos y los espárragos parecen ser particularmente ricos en el elemento<sup>16</sup> y dado que el mismo se acumula preferentemente en el hígado y en el riñón, estos órganos son buenas fuentes de selenio, presentando niveles mucho más altos que la carne muscular<sup>16</sup>. Los límites recomendados de ingesta diaria de este elemento, para un humano adulto normal, se suelen ubicar entre 50 y 200  $\mu\text{g}/\text{día}$ <sup>21</sup>.

---

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. N. N. Greenwood y A. Earnshaw, "Chemistry of the Elements", Pergamon Press, Oxford, 1984.
2. R. J. Shamberger, en "Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements" (E. Frieden, Ed.), Plenum Press, New York, 1984.
3. T. C. Stadtman, *Science* 183 (1974) 915.
4. P. Dürre y J. R. Andreesen, *Biol. unserer Zeit* 16 (1986) 12.
5. L. Flohé, W. Strasburger y W. A. Günzler, *Chem. unserer Zeit* 21 (1987) 44.
6. J. Pinsent, *Biochem. J.* 57 (1954) 10.
7. K. Schwartz y C. M. Foltz, *J. Am. Chem. Soc.* 79, (1957) 3292.
8. K. Schwartz, L. A. Porter y A. Fredga, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 192, (1972) 200.
9. R. F. Burk y K. E. Hill, *Biol. Trace Elem. Res.* 33 (1992) 151.
10. J. R. Arthur, F. Nicol y G. J. Beckett, *Biochem J.* 272 (1990) 5337.
11. W. Kaim y B. Schwederski, "Bioanorganische Chemie", Teubner Verlag, Stuttgart, 1991.

12. E. J. Baran, "Química Bioinorgánica", McGraw-Hill Interamericana de España S.A., Madrid, 1995.
13. A. Pung, Z. Mei y S. Y. Yu, *Biol. Trace Elem. Res.* 14 (1987) 1.
14. R. J. Schamberger, en "Frontiers in Bioinorganic Chemistry" (A. V. Xavier, Ed.), p. 153, Verlag Chemie, Weinheim, 1986.
15. G. F. Combs, *Bull. Selenium-Tellurium Developm. Assoc.* (1997) 1.
16. B. Jansson, en "Metal Ions in Biological Systems" (H. Sigel, Ed.), Vol. 10, p. 281, Marcel Dekker, New York, 1980.
17. B. M. Dworkin, W. S. Rosenthal, G. P. Wormser, C. Weiss, M. Nunez, C. Loline y A. Herp, *Biol. Trace Elem. Res.* 15 (1988) 167.
18. L. Kirmidjian-Schumacher y G. Stotzky, *Environmental Res.* 42 (1987) 277.
19. L. Olmsted, G. N. Schrauzer, M. Ferreres-Arce y J. Dowd, *Biol. Trace Elem. Res.* 20 (1989) 59.
20. J. E. Oldfield, *Bull. Selenium-Tellurium Developm. Assoc.* (1997) 3.
21. J. Alexander, J. Högberg, Y. Thomsen y J. Aaseth, en "Handbook on Toxicity of Inorganic Compounds" (H. G. Seiler, H. Sigel y A. Sigel, Eds.), p. 581, Marcel Dekker, New York, 1988.