



## Revisión

# ¿La deficiencia de selenio es un factor riesgo para el desarrollo del asma?

Arantxa Domínguez-Jiménez<sup>a</sup>, José Luis Barranco Quintana<sup>a</sup>, Mohamed Farouk Allam<sup>a,b,\*</sup>

<sup>a</sup>Área de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba. <sup>b</sup>Department of Community, Environmental and Occupational Medicine. Faculty of Medicine, Ain Shams University, Cairo, Egypt.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 29 de mayo de 2018

Aceptado el 27 de septiembre de 2018

On-line el 29 de enero de 2019

Palabras clave:

Asma

Selenio

Metaanálisis

Revisión sistemática

Estudios observacionales

### R E S U M E N

**Objetivo.** El objetivo de esta revisión sistemática es examinar la asociación entre los niveles de selenio (Se) y el riesgo de asma.

**Material y métodos.** Se realizó una búsqueda de estudios observacionales publicados hasta enero de 2016, en los que se investigó específicamente la asociación entre los niveles de Se y el riesgo de asma. Se extrajo o calculó el riesgo estimado (riesgo relativo u *odds ratio*), con su intervalo de confianza al 95 % (IC95 %), de los estudios encontrados, si era factible. Cuando la estimación de riesgo y su IC95 % no estaban disponibles en el artículo, calculamos valores no ajustados de los datos publicados en el artículo.

**Resultados.** Se localizaron 28 estudios; de ellos 6 estudios de casos y controles cumplieron con los criterios de inclusión. Los 6 estudios fueron publicados entre 1989 y 2012. Los resultados del metaanálisis no demostraron ninguna asociación positiva entre los niveles bajos de selenio y el riesgo de asma, y los IC95 % de 5 de los 6 estudios superaban la unidad. También se localizaron 10 estudios de casos y controles que midieron los niveles de Se en asmáticos y en controles sanos. De los 10 estudios, 5 demostraron niveles más bajos de Se en los asmáticos, con diferencias estadísticamente significativas.

**Conclusiones.** Nuestros resultados sugieren que el selenio sérico es menor en pacientes asmáticos que en no asmáticos. Son necesarios futuros estudios prospectivos que integren criterios homogéneos para investigar la asociación entre los niveles de selenio y el riesgo asma.

© 2018 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [farouk\\_allam@hotmail.com](mailto:farouk_allam@hotmail.com) (M. Farouk Allam).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2018.059>

2254-5506 / © 2018 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

## Is selenium deficiency a risk factor for the development of asthma?

### A B S T R A C T

Keywords  
Asthma  
Selenium  
Meta-analysis  
Systematic review  
Observational studies

**Objective.** The objective of this systematic revision is to evaluate the association between plasma selenium (Se) levels and asthma risk.

**Material and methods.** Observational studies published before January 2016 that specifically investigated the association between plasma Se levels and asthma risk were reviewed. Odds ratios and 95% confidence intervals (95%CI) of these studies were extracted, when data were available. If odds ratio and its 95% CI were not published in the article, we calculated unadjusted parameters.

**Results.** From among the 28 localized studies, 6 case-controls studies met our inclusion criteria. The 6 studies were published between 1989 and 2012. The results of the meta-analysis did not show a positive association between low plasma Se levels and asthma risk, and 95%CI of 5 of the 6 studies overlapped unity. In addition, we localized 10 case-control studies that measured Se levels in asthmatics and controls. In 5 of them, differences in plasmatic Se levels of the asthmatic group were statistically significant.

**Conclusions.** Our results suggest an association between low plasmatic Se levels and asthma risk. Future prospective studies with similar homogenous criteria are required to investigate association between Se and asthma.

© 2018 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.  
Published by Ergon Creación, S.A.

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas que se caracteriza por inflamación de los bronquios, aumento de la producción de moco e hiperreactividad bronquial. Se trata de una enfermedad multifactorial determinada por factores genéticos, alérgicos, ambientales, infecciosos, emocionales y nutricionales<sup>1</sup>. El estrés oxidativo está muy relacionado con esta patología y la ingestión de selenio con la dieta, mediado por las enzimas, desempeña un papel muy importante en la reacción inflamatoria e inmunitaria<sup>2,3</sup>.

A pesar de que los bajos niveles de selenio y de actividad de enzimas como la glutatión-peroxidasa han sido asociados con el asma, la concentración de selenio y la prevalencia y gravedad del asma no han sido firmemente demostradas en estudios humanos<sup>4</sup>. El estudio de Jacobson y colaboradores (2007) publicó que no había diferencias en cuanto al selenio ni a la actividad de la glutatión-peroxidasa entre asmáticos y controles<sup>5</sup>. En concordancia con estos resultados, la investigación de Burney y colaboradores (2008) no mostró asociación entre el asma y el selenio plasmático<sup>6</sup>. Al contrario, Rubin y colaboradores (2004) asociaron el aumento de la concentración de selenio con la reducción de 10-20 % de la prevalencia de asma<sup>7</sup>. También, Malling y colaboradores (2012) encontraron una asociación inversa entre el asma y el incremento de selenio, sobre todo en las mujeres<sup>8</sup>.

Previamente, los resultados de Misso y colaboradores (1996) establecieron que la actividad de la glutatión-peroxidasa y el selenio sérico eran menores en pacientes asmáticos que en no asmáticos<sup>9</sup>. El trabajo de Hasselmark y colaboradores (1993) apunta en la misma dirección: la actividad de la glutatión-peroxidasa fue significativamente menor en los asmáticos que en los controles y el selenio en los asmáticos fue menor que en los controles<sup>10</sup>.

### Objetivo

El objetivo de esta revisión sistemática es examinar la asociación entre los niveles de selenio y el riesgo de asma.

### Métodos

#### Métodos de búsqueda de información

Se utiliza el siguiente método para localizar los estudios de observación publicados hasta enero de 2016 sobre el tema: repertorios informatizados (PubMed/MEDLINE, MEDicina en Español MEDES, IME-Biomedicina, Trip Database, NICE Evidence Search y Cochrane Airways Group trials register).

#### Selección de estudios

##### Criterios de inclusión

1. Estudios publicados que muestran específicamente la asociación entre el selenio plasmático y el riesgo asma.
2. Estudios que especificaron el riesgo relativo u *odds ratio* (OR) con los intervalos de confianza del 95 % (IC95 %). Cuando la estimación de riesgo y su IC95 % no estaban disponibles en el artículo, calculamos valores no ajustados de los datos publicados en el artículo mediante el programa EPIDAT versión 3.1.
3. Trabajos originales: se examinó cada trabajo localizado, para determinar si era único, la representación de republi-

**Tabla 1 – Estudios de casos y controles que evaluaron la asociación entre la concentración plasmática baja de selenio y el riesgo de asma.**

Autores	Año de publicación	Nº de casos/Nº de controles	OR	IC95%	Observaciones
Thomson	2012	142/491	1,01	1,00-1,02	Valor de p 0,06
Malling	2010	76/286	1,35	1,03-1,78	Mujeres
Malling	2010	53/297	1,04	0,76-1,41	Hombres
Burney	2008	569/576	1,04	0,89-1,21	Multicéntrico
Rubin	2004	415/5305	1,11	0,91-1,43	Transversal convertido a casos y controles
Flatt	1990	56/59	1,9	0,6-5,6	Selenio medido en sangre, no en plasma.
Stone	1989	49/76	3,11	1,39-6,98	Valor de p 0,0059

caciones, reanálisis, análisis adicional o seguimiento adicional de un estudio previamente publicado. Un conjunto de artículos originados de la misma población se consideró como un estudio.

- Idioma: sin restricciones.
- Años considerados: sin restricciones.

#### Criterios de exclusión

- Estudios que investigaron otras entidades clínicas relacionadas con el selenio como atopia o infecciones respiratorias.
- Series de casos o estudios de observación ecológicos<sup>1,2,4,10-18</sup>.
- Estudios sin riesgo estimado o con datos insuficientes para calcularlo.

#### Extracción de datos

Se extrajo o calculó el riesgo estimado, con su IC95 %, de los estudios encontrados, si era factible.

#### Métodos para combinar los resultados

Las estimaciones agrupadas de los riesgos estimados se obtuvieron pesando cada estudio por la variación de su inversa en la medida de efecto en una balanza logarítmica. Este método se usó para la OR y el riesgo relativo. Este acercamiento a agrupar los resultados asume que las poblaciones de los estudios incluidos son similares y corresponden a un análisis de efectos fijos.

El grado de homogeneidad entre los estudios agrupados se valoró mediante la prueba de chi al cuadrado. Una violación de esta prueba implica que los estudios agrupados difieren entre sí. Ante la posibilidad de heterogeneidad en la medida de efecto entre los estudios que se comparan, realizamos un análisis de efecto aleatorio basado en el método descrito por DerSimonian y Laird. El análisis del efecto aleatorio considera las variaciones entre los estudios<sup>19</sup>.

Como la prueba de homogeneidad tiene una potencia estadística baja, informamos de los efectos aleatorios incluso con la ausencia de un valor significativo de la prueba de chi al cuadrado.

#### Método para examinar el sesgo de selección

Para evaluar la existencia del sesgo de selección se utiliza el gráfico de embudo (*funnelplot*), que se basa en representar el tamaño muestral de cada trabajo frente al tamaño del efecto detectado. Lo normal sería que todos los estudios detectasen

un efecto de magnitud similar, en torno a una línea vertical, con mayor dispersión cuanto menor fuese el tamaño muestral. De esta forma, los puntos tenderían a distribuirse en forma de un embudo invertido. Si, por el contrario, existiese un sesgo de publicación, de los estudios de menor tamaño muestral solo se publicarían los que encontrasen diferencias significativas entre los grupos, de forma que la nube de puntos aparecería deformada en uno de sus extremos<sup>20</sup>.

Todo el análisis estadístico para agrupar los estudios se realizó con Microsoft Excel 2007 y STATA versión 7,0 (Stata Corp 2001).

## Resultados

Se identificaron 28 estudios mediante la búsqueda en bases de datos hasta enero de 2016. Tras examinar los títulos y resúmenes, 14 estudios fueron excluidos por no cumplir los criterios de inclusión.

Los 14 estudios que cumplieron nuestros criterios de inclusión fueron estudios de casos y controles, excepto el estudio de Thomson y colaboradores (2012), que fue de casos y controles anidados<sup>21</sup>.

Los 14 estudios observacionales incluidos en nuestra revisión fueron publicados entre 1989 y 2013, en dos idiomas: inglés, y español. Estos 14 estudios incluyeron 8.450 participantes: 1.360 casos y 7.090 controles. El estudio más numeroso constaba de 5.720 participantes y el menos numeroso de 115<sup>7,22</sup>. Las investigaciones tuvieron lugar en países de todo el mundo, pero lo mayoría de ellos en Europa. Los estudios de Burney y colaboradores (2008) y de Malling y colaboradores (2010) fueron multicéntricos en 14 centros europeos y en Dinamarca, respectivamente<sup>6,8</sup>.

Fueron incluidos estudios con participantes adultos y menores. Bajo el término de menores se recogió una gran heterogeneidad de denominaciones, niños y jóvenes, ya que comparten intervalos de edad. Seis estudios especificaron que se trataba de menores<sup>6,7,21,23-25</sup>.

De los 14 estudios incluidos, los 6 que publicaron la OR o datos suficientes para calcularla están incluidos en la [tabla 1](#). De estos 6 estudios incluidos en el metaanálisis, 2 fueron llevados a cabo en Nueva Zelanda<sup>21,22</sup>, 1 en Dinamarca<sup>8</sup>, 1 en Reino Unido<sup>26</sup>, 1 en estados Unidos<sup>7</sup> y 1 multicéntrico en 14 centros Europeos<sup>6</sup>.

Los 6 estudios incluidos en el metaanálisis midieron los niveles de Se en plasma, excepto los estudios de Flatt (1990) y Stone (1989) que midieron los niveles de Se en plasma y en sangre ([Tabla 1](#)).

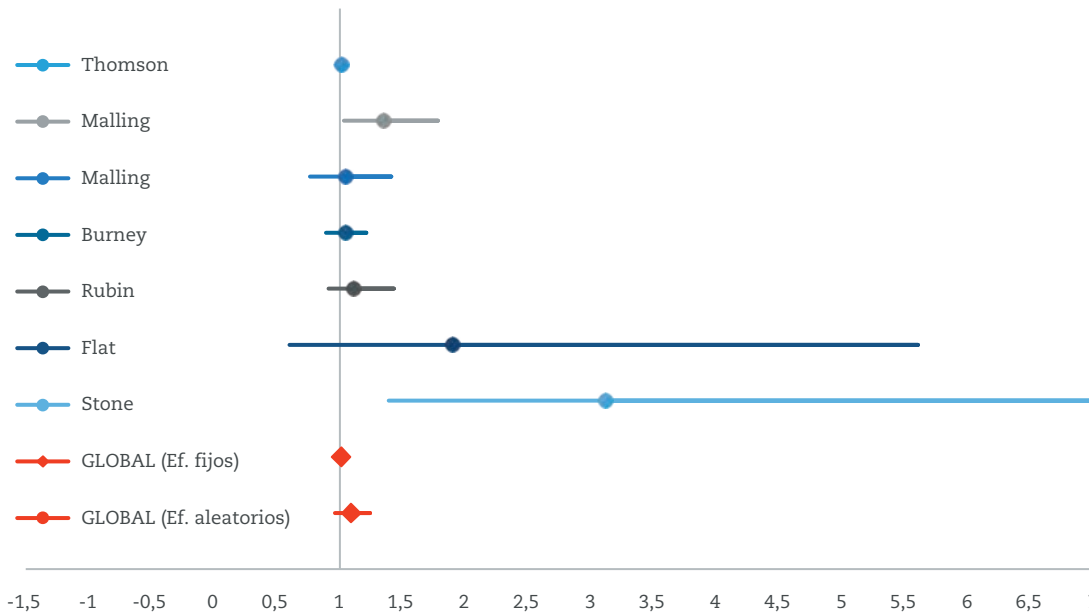


Figura 1 – Estudios de casos y controles que evaluaron la asociación entre la concentración plasmática de selenio y el riesgo de asma.

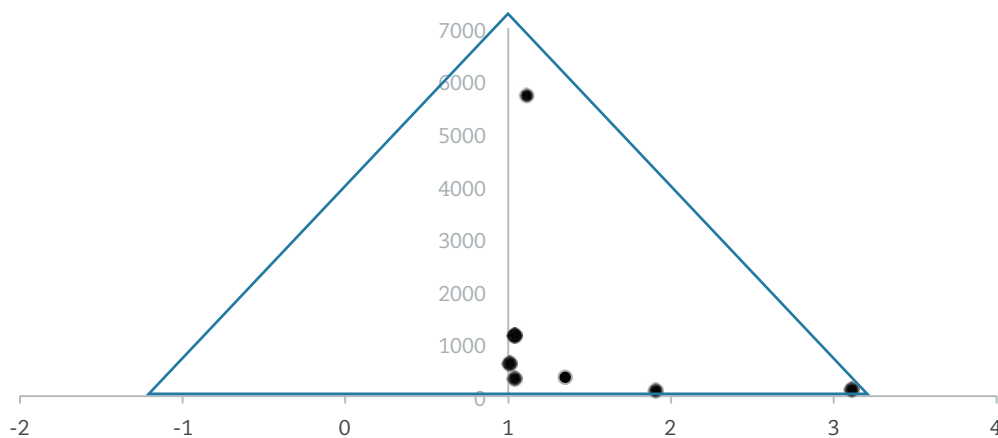


Figura 2 – Gráfico de embudo de los estudios que evaluaron la asociación entre la concentración plasmática baja de selenio y el riesgo de asma.

La estimación global de todos los estudios que evaluaron el riesgo de asma en pacientes con niveles bajos de Se, con la aplicación del modelo de efectos fijos, fue de 1,01 y con IC95 % de 0,99-1,02. La prueba de homogeneidad fue de 9,55 y con valor de p 0,089, lo que sugirió la dispensa de utilizar el modelo de efectos aleatorios. La estimación global del modelo de efectos aleatorios fue de 1,09 y con IC95 % del 0,96-1,24. La figura 1 resume los resultados de la tabla 1.

La figura 2 muestra un gráfico de embudo asimétrico, por lo que probablemente exista sesgo de publicación.

El resto de los estudios ofrecían la media y desviación típica de Se en los casos y los controles. La tabla 2 refleja los resultados de 10 estudios de casos y controles, dos de los cuales también están incluidos en tabla 1<sup>3,5,7,9,23-28</sup>.

### Comentarios

El objetivo de esta revisión sistemática fue evaluar los niveles bajos de Se como un posible riesgo para padecer asma crónica.

Antes de extraer conclusiones de los resultados de nuestro estudio, debemos evaluar los posibles sesgos o limitaciones en la metodología empleada. En las revisiones sistemáticas es muy frecuente restringir el idioma; sin embargo, es más discutida la validez externa del metaanálisis realizado sobre asociaciones de causalidad basados sólo en bibliografía inglesa<sup>29</sup>. Nuestra revisión incluyó estudios publicados en todos los idiomas sobre el tema.

En cuanto al sesgo de publicación propio de las revisiones sistemáticas hemos utilizado el gráfico de embudo para comprobarlo<sup>20</sup>. Nuestro gráfico de embudo sugiere un importante sesgo de publicación, lo que puede haber alterado los resultados del metaanálisis.

En la tabla 1 nuestro metaanálisis recoge los únicos 6 estudios de casos y controles que investigaron la asociación entre la concentración de selenio plasmática y el riesgo de asma con OR o datos suficientes para calcularla. Llamen la atención los pocos estudios que estimaron el riesgo de asma según los niveles de Se, a pesar de que los primeros estudios sobre el tema fueron publicados hace más de 25 años<sup>22,26</sup>.

El estudio de Thomson (2012) fue de casos y controles anidado de una cohorte de Nueva Zelanda con todos los recién

**Tabla 2 – Selenio plasmático expresado como media y desviación típica en los casos (asmáticos) y los controles (sanos).**

Autores	Año de publicación	Nº casos/Nº controles	Media (Dt) de los casos	Media (Dt) de los controles	Valor de P
Fabian	2013	C (35) y C (21)	0,75 (0,1) µmol/L	0,87 (0,2) µmol/L	<0,05
Guo	2012	C (25) y C (25)	0,057 (0,024) µg/ml	0,116 (0,022) µg/ml	<0,05
Bakkeheim	2011	C (50) y C(52)	0,70 (0,018) µmol/L	0,71 (0,018) µmol/L	NS 0,72
Jacobson	2007	C (15) y C (15)	99 (34) µg/L	109 (17)µg/L	NS >0,05
Kocabas	2006	C (61) y C (61)	61,95 (1,23) µg/L	72,71 (1,28)µg/L	p<0,001
Rubin	2004	C (415) y C (5305)	115,7 (14,5) ng/dl	117,3 (14,4) ng/dl	NS
Picado	2001	C (118) y C (121)	79,0 (1,1) µg/dl	77,5 (2,7) µg/dl	NS
Fenech	1998	C (22) y C (49)	116,4 (4,8) ng/ml	114,4 (4,7) ng/ml	NS
Fenech	1998	C (37) y C (49)	117,3 (3,2) ng/ml	114,4 (4,7) ng/ml	NS
Misso	1996	C (41) Y C (41)	1,07 (0,12) µmol/L	1,16 (0,31) µmol/L	0,036
Stone	1989	C (49) y C (76)	1,07 (0,16) µmol/L	1,19(0,19) µmol/L	p<0,01

nacidos entre 1997 y 2001. Este estudio publicó el riesgo de asma por incremento de una unidad de selenio, cuyo resultado indica una mínima reducción del riesgo. El IC95 % alcanza la unidad, por lo que no es significativo. Dicho estudio en muchos casos recogió la encuesta previamente al análisis del selenio, con un intervalo de tiempo variable. Por tanto, existe la posibilidad, aunque baja, de que la concentración de selenio se hubiese modificado en ese espacio temporal<sup>21</sup>.

En el caso del estudio de Malling y colaboradores (2010) el análisis se estratificó por sexo y se ajustó por edad, índice de masa corporal, atopía, hospital del estudio y hábito tabáquico. Dicho estudio también utilizó el *Asma Score* para analizar de forma más específica la asociación del nivel de selenio con la calificación de asma, y encontró cambios significativos en la puntuación de asma por cada 10 µg/L de cambio de la concentración sérica de selenio, tanto en hombres como en mujeres<sup>8</sup>.

El estudio de Burney y colaboradores (2008) fue multicéntrico, llevado a cabo en 14 países Europeos. El tamaño de las muestras de cada subpoblación fue diferente, así como la OR calculada. Si solo se tienen en cuenta los datos de Lodz (Polonia), el efecto protector del incremento de 10 µg/L es relativamente fuerte [OR 0,64; IC95 % (0,47-0,87)] y aún mayor cuando es ajustado por otros factores [OR 0,48; IC95 % (0,29-0,78)]. Sin embargo, cuando se analizaron conjuntamente, el aumento de 10 µg/L de Se plasmático suponía un riesgo de 1,04 [IC95 % (0,89-1,21)]<sup>6</sup>.

El estudio de Rubin y colaboradores (2004) fue realizado en estados Unidos. El objetivo fue investigar la relación entre antioxidantes séricos, como las vitaminas E y C, los beta carotenos y el selenio, con el asma en 7.505 jóvenes entre 4 y 16 años. En el análisis se utilizan casos prevalentes, por lo que es imposible discernir el efecto de los antioxidantes en la enfermedad incidente frente al efecto de la duración o progresión de la enfermedad<sup>7</sup>.

En el estudio de Flatt y colaboradores (1990), los controles eran voluntarios sanos, donantes de sangre y familiares de los controles, lo que puede suponer un sesgo de selección. Los autores del estudio encontraron una asociación significativa entre el riesgo de asma y los niveles de Se en sangre, y no significativa para los niveles de Se en plasma<sup>22</sup>.

Tanto el estudio de Flatt y colaboradores (1990) como el de Stone y colaboradores (1989) tienen un tamaño muestral

pequeño en relación con el resto de estudios<sup>22,26</sup>. Este hecho implica un mayor riesgo de error en el contraste de hipótesis.

La estimación global de los 6 estudios retrospectivos que evaluaron el riesgo de asma en pacientes con niveles bajos de Se fue de 1,01 [IC95 % (0,99-1,02)]. Este resultado no está a favor de la asociación positiva entre la concentración plasmática baja de selenio y el riesgo de asma, y confirma las conclusiones del proyecto Europeo GA(2)LEN<sup>6</sup>.

La variabilidad entre los estudios agrupados en la [tabla 1](#) fue evaluada con la prueba de homogeneidad, con un resultado no significativo. Por tanto, no existen diferencias estadísticamente significativas entre los estudios agrupados. Esto quedó confirmado al obtener un riesgo estimado global muy similar aplicando las pruebas de efectos fijos y de efectos aleatorios.

Diez estudios de casos y controles midieron los niveles de Se en asmáticos y sus controles, sin calcular el riesgo de padecer asma. Dada la variabilidad en las técnicas de laboratorio utilizadas no hemos podido agrupar los resultados de estos estudios. Cinco de los 10 estudios demostraron niveles significativamente más bajos de Se en asmáticos, en comparación con los niveles en sus controles<sup>9,23,25-27</sup>. En otros 2 estudios los asmáticos tenían niveles más bajos de Se, en comparación con sus controles, sin que la diferencia fuera estadísticamente significativa<sup>3,28</sup>.

El estudio de Picado (2001) obtuvo niveles de Se más altos en asmáticos. Lo mismo ocurrió en el estudio de Fenech (1998). Fenech y colaboradores (1998) explicaron los niveles más altos de Se en asmáticos por el uso de corticoides<sup>3,28</sup>.

Varios ensayos clínicos evaluaron la eficacia de los suplementos de selenio como complemento en el tratamiento de los pacientes con asma crónica<sup>10,30-34</sup>. En 2004 una revisión Cochrane para evaluar la eficacia de los suplementos de selenio como complemento en el tratamiento de los pacientes con asma crónica concluyó que no hay suficientes datos para afirmar que el uso de suplementos nutricionales tenga efectos beneficiosos sobre el asma<sup>35</sup>.

Sin duda, el interés clínico y epidemiológico por conocer los niveles de Se sérico/plasmático es creciente; sin embargo, son muy pocos los estudios sobre el nivel de Se en la práctica clínica habitual<sup>36</sup>. Hasta la fecha, ningún estudio ha valorado la idoneidad o el costo-efectividad de medir el Se en asmáticos.



## Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que el selenio sérico era menor en pacientes asmáticos que en no asmáticos. Son necesarios futuros estudios prospectivos que integren criterios homogéneos para investigar la asociación entre los niveles de selenio y el asma.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Miller AL. The etiologies, pathophysiology, and alternative/complementary treatment of asthma. *Altern Med Rev*. 2001; 6: 20-47.
- Huang Z, Rose AH, Hoffmann PR. The role of selenium in inflammation and immunity: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2012; 16: 705-43.
- Fenech AG, Ellul-Micallef R. Selenium, glutathione peroxidase and superoxide dismutase in maltese asthmatic patients: effect of glucocorticoid administration. *Pulm Pharmacol Ther*. 1998; 11: 301-8.
- Norton RL, Hoffmann PR. Selenium and asthma. *Mol Aspects Med*. 2012; 33: 98-106.
- Jacobson GA, Yee KC, Ng CH. Elevated plasma glutathione peroxidase concentration in acute severe asthma: comparison with plasma glutathione peroxidase activity, selenium and malondialdehyde. *Scand J Clin Lab Invest*. 2007; 67: 423-30.
- Burney P, Potts J, Makowska J, Kowalski M, Phillips J, Gnatiuc L, et al. A case-control study of the relation between plasma selenium and asthma in European populations: a GAL2EN project. *Allergy* 2008; 7: 865-71.
- Rubin RN, Navon L, Cassano PA. Relationship of serum antioxidants to asthma prevalence in youth. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169: 393-8.
- Malling TH, Sigsgaard T, Andersen HR, Deguchi Y, Brandslund I, Skadhauge L, et al. Differences in associations between markers of antioxidative defense and asthma are sex specific. *Gend Med*. 2010; 7: 115-24.
- Misso NL, Powers KA, Gillon RL, Stewart GA, Thompson PJ. Reduced platelet glutathione peroxidase activity and serum selenium concentration in atopic asthmatic patients. *Clin Exp Allergy*. 1996; 26: 838-47.
- Hasselmark L, Malmgren R, Zetterstrom O, Unge G. Selenium supplementation in intrinsic asthma. *Allergy*. 1993; 48: 30-6.
- Millán Adame E, Florea D, Sáez Pérez L, Molina López J, López-González B, Pérez de la Cruz A, et al. Deficient selenium status of a healthy adult Spanish population. *Nutr Hosp*. 2012; 27: 524-8.
- Horvathova M, Jahnova E, Gazdik F. Effect of selenium supplementation in asthmatic subjects on the expression of endothelial cell adhesion molecules in culture. *Biol Trace Elem Res*. 1999; 69: 15-26.
- Kadrabova J, Mad'aric A, Kovacikova Z, Podivinsky F, Ginter E, Gazdik F. Selenium status is decreased in patients with intrinsic asthma. *Biol Trace Elem Res*. 1996; 52: 241-8.
- Greene LS. Asthma and oxidant stress: nutritional, environmental, and genetic risk factors. *J Am Coll Nutr*. 1995; 14: 317-24.
- Shaw R, Woodman K, Ayson M, Dibdin S, Winkelmann R, Crane J, et al. Measuring the prevalence of bronchial hyper-responsiveness in children. *Int J Epidemiol*. 1995; 24: 597-602.
- Pearson DJ, Suarez-Mendez VJ, Day JP, Miller PF. Selenium status in relation to reduced glutathione peroxidase activity in aspirin-sensitive asthma. *Clin Exp Allergy*. 1991; 21: 203-8.
- Hasselmark L, Malmgren R, Unge G, Zetterstrom O. Lowered platelet glutathione peroxidase activity in patients with intrinsic asthma. *Allergy*. 1990; 45: 523-7.
- Razi CH, Akelma AZ, Akin O, Kocak M, Ozdemir O, Celik A, et al. Hair zinc and selenium levels in children with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2012; 47: 1185-91.
- DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials*. 1986; 7: 177-88.
- Begg CB, Mazumbar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics*. 1994; 50: 1088-101.
- Thomson CD, Wickens K, Miller J, Ingham T, Lampshire P, Epton MJ, et al. Selenium status and allergic disease in a cohort of New Zealand children. *Clin Exp Allergy*. 2012; 42: 560-7.
- Flatt A, Pearce N, Thomson CD, Sears MR, Robinson MF, Beasley R. Reduced selenium in asthmatic subjects in New Zealand. *Thorax*. 1990; 45: 95-9.
- Fabian E, Pölöskey P, Kósa L, Elmadfa I, Réthy LA. Nutritional supplements and plasma antioxidants in childhood asthma. *Wien Klin Wochenschr*. 2013; 125: 309-15.
- Bakkeheim E, Mowinckel P, Carlsen KH, Burney P, Carlsen KC. Altered oxidative state in schoolchildren with asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011; 22: 178-85.
- Kocabas CN, Adalioglu G, Coskun T, Tuncer A, Sekerel BE. The relationship between serum selenium levels and frequent wheeze in children. *Turk J Pediatr*. 2006; 48: 308-12.
- Stone J, Hinks LJ, Beasley R, Holgate ST, Clayton BA. Reduced selenium status of patients with asthma. *Clin Sci (Colch)*. 1989; 77: 495-500.
- Guo CH, Liu PJ, Hsia S, Chuang CJ, Chen PC. Role of certain trace minerals in oxidative stress, inflammation, CD4/CD8 lymphocyte ratios and lung function in asthmatic patients. *Ann Clin Biochem*. 2011; 48: 344-51.
- Picado C, Deulofeu R, Leonart R, Agustí M, Mullol J, Quinto L, et al. Dietary micronutrients/antioxidants and their relationship with bronchial asthma severity. *Allergy*. 2001; 56: 43-9.
- Delgado Rodríguez M, Llorca Díaz J. Metaanálisis. En: Piedrola Gil G et al (eds). *Medicina Preventiva y Salud Pública*. Barcelona: Masson Salvat Medicina 2001.p. 157-66.
- Gazdik F, Kadrabova J, Gazdikova K. Decreased consumption of corticosteroids after selenium supplementation in corticoid-dependent asthmatics. *Bratisl Lek Listy*. 2002; 103: 22-5.
- Shaheen SO, Newson RB, Rayman MP, Wong AP, Tumilty MK, Phillips JM, et al. Randomised, double blind, placebo-controlled trial of selenium supplementation in adult asthma. *Thorax*. 2007; 62: 483-90.
- Voitsekhovskaia IuG, Skesters A, Orlikov GA, Silova AA, Rusakova NE, Larmane LT, et al. Assessment of some oxidative stress parameters in bronchial asthma patients beyond add-on selenium supplementation. *Biomed Khim*. 2007; 53: 577-84.
- Voicikovska JG, Orlikov GA, Karpov IuG, Teibe U, Ivanov AD, Baidekalne I, et al. External respiration function and quality of life in patients with bronchial asthma in correction of selenium deficiency. *Ter Arkh*. 2007; 79: 38-41.
- Guo CH, Liu PJ, Lin KP, Chen PC. Nutritional supplement therapy improves oxidative stress, immune response, pulmonary function, and quality of life in allergic asthma patients: an open-label pilot study. *Altern Med Rev*. 2012; 17: 42-56.
- Allam MF, Lucena RA. Selenium supplementation for asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (2): CD003538.
- López-Bellido Garrido FJ, López Bellido L. Selenio y salud: valores de referencia y situación actual de la población española. *Nutr Hosp*. 2013; 28: 1396-406.