



Universidad  
de Cartagena

1827

## **PRESENCIA DE NEUROTOXICIDAD EN SOLDADORES INFORMALES EXPUESTOS A ALTOS NIVELES DE MANGANESO**

***NAZLY BEATRIZ CEPEDA ORTEGA M.D***  
***Estudiante de Maestría Toxicología***

***Boris Johnson Restrepo***  
***Director del trabajo***

***Fredy Vergara Murillo***  
***Codirector del trabajo***

***Guillermo Gonzales Vides***  
***Codirector del trabajo***

***Enrique Ramos***  
***Director Metodológico***

***MAESTRIA EN TOXICOLOGIA***  
***Departamento de Investigaciones***  
***Facultad de Medicina***  
***Universidad de Cartagena***

## TABLA DE CONTENIDO

1. FICHA BÁSICA DE IDENTIFICACIÓN DEL PROYECTO.....	
DESCRIPCIÓN DE LA PROPUESTA.....	
2. RESUMEN DEL PROYECTO.....	
3. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO.....	
3.1 Planteamiento del Problema.....	
3.2 Justificación.....	
3.3 Marco teórico.....	
3.4 Los objetivos.....	
3.4.1 Objetivo General.....	
3.4.2 Objetivos específicos.....	
3.4.3 Marco teórico.....	
3.5 Metodología Propuesta.....	
3.5.1 Diseño de investigación .....	
3.5.2 Población.....	
3.5.3 Muestra y Muestreo.....	
3.5.4 Operacionalización de Variables.....	
3.5.5 Obtención de la información.....	
3.5.6 Análisis estadístico .....	
3.5.7 Aspectos éticos .....	
3.6 Cronograma de Actividades.....	
3.7 Impactos esperados a partir del uso de los resultados.....	
BIBLIOGRAFÍA.....	
4 PRESUPUESTO.....	
Formato de resumen de hoja de vida de los integrantes del proyecto.....	

ANEXOS.....

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A. Formato de recolección de datos

ANEXO B. Consentimiento informado

**Título: PRESENCIA DE NEUROTOXICIDAD EN SOLDADORES INFORMALES EXPUESTOS A ALTOS NIVELES DE MANGANESO**

Investigador Principal: Nazly Beatriz Cepeda Ortega

C.C 55.301.521

Correo electrónico: nazlycepeda@gmail.com

Teléfono: 3181614

Celular: 3016871840

Dirección de correspondencia: calle 51 # 36-63 edificio 4to piso casa 1

<p><b>Nombre de los Grupos de Investigación:</b> El Grupo de Investigación Química y Medio Ambiente de la Universidad de Cartagena está categorizado por Colciencias en la categoría A (Convocatoria 2017). El grupo tiene como misión responder a preguntas de investigación relacionadas con química analítica, química ambiental y salud relacionada con la exposición a contaminantes ambientales y soluciones a problemas medioambientales. El grupo de Química y Medio Ambiente es liderado el Dr. Boris Johnson Restrepo, cuentan con una amplia experiencia en el campo de la investigación y orientación de estudiantes a nivel de pregrado y postgrado.</p>		<p>Total de investigadores (números)</p>
<p>1. Nombre: Nazly Beatriz Cepeda Ortega</p> <p>Facultad/Programa: Grupo de Investigación Química y Medio Ambiente de la Universidad de Cartagena</p>	<p>Código GrupLAC</p> <p>Reconocido Si <input checked="" type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	
<p>2. Nombre:</p> <p>Facultad/Programa:</p>	<p>Código GrupLAC</p> <p>Reconocido Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	
<p>3. Nombre:</p> <p>Facultad/Programa:</p>	<p>Código GrupLAC</p> <p>Reconocido Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	
<p>4. Nombre:</p> <p>Facultad/Programa:</p>	<p>Código GrupLAC</p> <p>Reconocido Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/></p>	
<p>Línea(s) de Investigación:</p>		
<p><b>Tipo de proyectos de I&amp;D:</b> Investigación Básica: <input checked="" type="checkbox"/> Investigación Aplicada: <input type="checkbox"/> Desarrollo Tecnológico o Experimental: <input type="checkbox"/></p>		
<p><b>Es un proyecto de innovación</b></p> <p><input type="checkbox"/></p>	<p>Se refiere a aquellos proyectos que tienen como objetivo el desarrollo de nuevos productos o procesos, así como las modificaciones tecnológicas importantes en productos o procesos</p>	

<b>Tecnológica</b>		
Tipo de innovación:		
Innovación tecnológica de producto <input type="checkbox"/>	Innovación tecnológica de proceso <input type="checkbox"/>	Innovación organizacional <input type="checkbox"/>
<b>Área Temática en la que participa</b>		
Ciencias de la salud <input checked="" type="checkbox"/>	Ciencias Sociales, Económicas, Humanas y Jurídicas <input type="checkbox"/>	Ciencias básicas e ingenierías <input type="checkbox"/>
a) Medio ambiente y salud humana..... <u>X</u> b) Mortalidad infantil y salud materna..... c) Reducción de riesgos, prevención..... y control de enfermedades	a) Desarrollo empresarial y ..... competitividad sectorial b) Cultura ciudadana, identidad ..... y relaciones sociales c) Igualdad, oportunidades sociales .... y derechos humanos d) Desarrollo humano ..... e) Educación y desarrollo social .....	a) Movilidad urbana..... b) Infraestructura y desarrollo urbano.... c) Sostenibilidad medioambiental..... d) Biodiversidad, potencial innovador y desarrollo productivo ..... e) Biotecnologías ..... f) Desarrollo de Software ..... g) Modelación .....
<b>Grupos beneficiarios: (seleccionar máximo los 5 más importantes)</b>		
Indígenas..... Comunidades negras..... Campesinos..... Mujeres..... Pequeños y medianos empresarios..... <u>X</u> Productores agropecuarios..... Productores industriales.....	Niños y jóvenes..... Desplazados..... Enfermos e internos en clínicas..... Prestadores de servicios de salud..... <u>X</u> Prestadores de servicios de educativos..... Comunidad Académica..... <u>X</u> Estado.....	

Comercio....._____	Otros....._____
Empresas en general....._____	Cuáles _____
<b>Lugar de Ejecución del Proyecto: (Municipio/Departamento o No territorial) cartagena, bolivar</b>	
<b>Presupuesto</b>	
Valor total del proyecto: \$ 13.072.000	Valor solicitado a la \$ Vicerretoría de Investigaciones
<b>Duración total (meses): 12 meses</b>	
<b>Convocatoria a la cual se presenta el proyecto:</b>	

## **PRESENCIA DE NEUROTOXICIDAD EN SOLDADORES INFORMALES EXPUESTOS A ALTOS NIVELES DE MANGANESO**

A lo largo de la historia, el hombre ha vivido expuesto a una cantidad innumerable de riesgos, tanto en el ambiente donde habita, como en el ambiente donde labora. La exposición a metales es uno de estos riesgos ya que ha estado ligada a muchas labores, las cuales han ido evolucionando a la par de las civilizaciones, teniendo gran auge con la introducción de nuevas tecnologías y creación de múltiples invenciones, pero aun así manteniéndose los métodos tradicionales en muchos casos a la hora de obtener y tratar metales.

Es por ello que al tener contacto con estos metales el hombre se ve expuesto a un sin número de enfermedades ocupacionales por lo cual se hace pertinente identificar cuáles son el tipo de enfermedades a las cuales los trabajadores están expuestos y en el año de 1700 se publica la obra *De Morbis Artificum Diatriba* (tratado sobre las enfermedades de los trabajadores) de Bernardino Ramazzini considerado como el padre de la medicina ocupacional(1).

Con esta se pone sobre aviso a los múltiples problemas de salud a los que está expuesto el trabajador y el ambiente y nace el término que actualmente se conoce como salud ambiental ya que trata de un trinomio ambiente-hombre-salud.

Particularmente en este trabajo nos interesa tratar un metal específico el manganeso el cual se encuentra en la naturaleza y hace parte de la dieta se encuentra en nuestro organismo en mayor proporción en el hueso, hígado, riñón, páncreas y suprarrenales y pituitarias. La concentración normal de Mn en los

tejidos humanos es 1mg/kg en el hueso, 1,04 mg/kg en el páncreas y 0.98mg/kg en la corteza renal. Las concentraciones normales de manganeso en sangre están en un intervalo de 4 a 15 mg/L en los seres humanos. La exposición al manganeso está relacionada con múltiples actividades una de ellas la soldadura de acero, hierro entre otras; la exposición al manganeso con trastornos de salud como lo es el déficit de atención, el trastorno de hiperactividad, el cociente de inteligencia inferior y el aumento del deterioro motor en los niños y en los adultos en cuadros de Manganismo los cuales se confunden con Parkinsonismo por el modo de desarrollo de la enfermedad. El manganeso puede producir casos de toxicidad crónica los cuales no se reportan por el deterioro pausado del paciente y se convierten en subregistro de información, las intoxicaciones por manganeso constituyen una de las más importantes y con mayor incidencia en toxicología industrial. De todos los trabajadores del sector industrial los que presentan un mayor riesgo de exposición a metales son los soldadores, estos trabajadores están extendidos en diferentes industrias, encontrándose expuestos a chispas, partículas y vapores de metales durante su jornada laboral, por lo que debería priorizarse ellos el control del riesgo para evitar las consecuencias nocivas de la exposición, y así prevenir la aparición de intoxicaciones crónicas. La soldadura es una actividad laboral importante y cada día tiene un mayor número de trabajadores y aunque cada vez hay más aplicaciones que se ponen en marcha para los procedimientos automáticos de soldadura, actualmente la de arco manual es el principal método empleado en la soldadura industrial, esta actividad conlleva a la generación de humos y gases que se engloban bajo el termino

humos de soldadura, cuya inhalación puede conducir trastornos de la salud como intoxicaciones y enfermedades profesionales de muy diversa naturaleza dependiendo de las condiciones particulares de cada trabajo: tipo de soldadura, materiales soldados, continuidad de la exposición y calidad de la ventilación, uso de elementos de protección

En la intoxicación aguda, generalmente secundaria a la inhalación de los vapores o humos manganosos, destaca un cuadro de neumonitis química con reacción pleural de evolución variable asociado a un síndrome febril similar a la fiebre de los fundidores.

En la intoxicación crónica tras un periodo de exposición de varios años, la sintomatología se sucede en varias fases que van desde un malestar general con trastornos psíquicos hasta un síndrome extrapiramidal de tipo parkinsoniano(2).

Los niveles de manganeso muestran mayor alteración a nivel hepático reflejada por un incremento en los valores enzimáticos obtenidos, con lo que se ha identificado al hígado como el mejor órgano indicador de bioacumulación de este metal.

Es por ello que surge la necesidad de realizar este trabajo, para identificar los niveles de manganeso a los cuales los trabajadores informales se encuentran expuestos día a día y con ello buscar una solución que les mitigue las consecuencias a las cuales pueden llegar si no utilizan las medidas de preventivas adecuadas, además sensibilizar a los entes reguladores de salud a crear fichas de vigilancias, se evalúen los niveles periódicamente de esta población y se le dé el manejo adecuado cuando se esté ante caso de intoxicación por manganeso.

Día a día más personas se integran a la población trabajadora del país sin importar su profesión u oficio, están expuestos a riesgos en su salud, inherentes a su actividad productiva. En el sector metalúrgico estos riesgos son de alto porcentaje, debido a la complejidad de las operaciones que se realizan, a la toxicidad, materiales y residuos generados. El objetivo general de este proyecto es la evaluación de neurotoxicidad en trabajadores informales altamente expuestos a humos de soldadura y su relación con niveles de manganeso en sangre.

Comparar los niveles de manganeso y presencia de síntomas de neurotoxicidad en los sujetos de estudios por antecedentes y características del entorno laboral.

El resultado que se espera es hallar esta relación de niveles de manganeso y aparición de sintomatología neurotóxica y con esto implementar una guía de valoración y manejo de esta población la cual se encuentra en subregistro por enmascaramiento y no conocimiento del cuadro clínico por parte del personal médico lo cual conlleva a una errónea terapéutica y enfoque del estado de salud del paciente

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

La gestión de seguridad y salud ocupacional en las empresas productivas y/o de servicios se convierte un factor indispensable para garantizar un medio de trabajo en óptimas condiciones, que permita cumplir con los estándares de calidad para prevenir accidentes y enfermedades ocupacionales, En Colombia, 750

empleadores fueron entrevistados, de los 10 puestos más difíciles de cubrir, 6 guardan relación directa con el sector. Son los siguientes (Marín, 2012):

1. Técnicos
2. Operarios en producción
3. Operarios calificados (obreros, soldadores, tuberos, técnicos en mecanizado)
4. Operarios de máquinas y herramientas.
5. Ingenieros
6. Gerentes;

No obstante la falta de presupuesto y de predisposición de las personas que intervienen en actividades informales como soldadores, recicladores, latoneros origina que este propósito no se cumpla o por el contrario lo haga de forma deficiente exponiendo así al trabajador a un ambiente de trabajo hostil, incidiendo negativamente en su salud y por consiguiente en su productividad, conllevando además graves implicaciones en el ámbito familiar y social.

Montero y col. (2015) analizaron algunos factores de exposición en soldadores en la ciudad de Sincelejo, determinándose la confluencia de condiciones y actos repetitivos en su área de trabajo, así mismo se pudo establecer que uno de los factores de riesgo que más afecta el estado de salud de una forma aguda o crónica es la exposición a humos metálicos(4), en los procesos de soldadura , manipulación de piezas metálicas existe un alto riesgo de exposición a manganeso, ya sea como componente principal o materia prima, o como contaminante presente en diferentes piezas metálicas que entran en estos procesos, lo que implica una alta posibilidad de intoxicación crónica, lo que trae graves consecuencias para la salud(5).

Teniendo en cuenta los aspectos planteados previamente, surge la siguiente pregunta de investigación:

**¿Existe relación entre los niveles de Mn en sangre y sintomatología neurotóxica en soldados expuestos a humos?**

## **JUSTIFICACIÓN**

La economía informal, especialmente en su dimensión empresarial y de género, es un tema que permanece relativamente inexplorado en Colombia, sin duda, se trata de un fenómeno complejo, con múltiples causas y consecuencias, que es difícil de abordar de manera rigurosa por la poca disponibilidad de información relevante.

El sector informal de una economía puede ser visto como una válvula de escape para los individuos menos educados de una sociedad, en momentos recesivos. La informalidad existe básicamente por la incapacidad del sector formal de generar suficientes empleos. Esto se puede ver claramente cuando la economía entra en auge; en estos períodos la informalidad disminuye, ya que en la mayoría de los casos no es vista como una opción laboral real sino como una posibilidad frente al desempleo; por tanto, cuando éste empieza a ceder, los individuos comenzarán a trasladarse hacia el sector formal carácter anticíclico de la informalidad. A pesar de este comportamiento del sector, los ingresos percibidos por aquéllos que lo conforman tienen una relación directa con los vaivenes de la economía carácter

procíclico del ingreso en el sector informal, es decir, en la medida en que la economía esté en auge, el ingreso de los informales aumentará como consecuencia de la disminución del excedente de mano de obra, ya que por estar en auge se han generado más puestos de trabajo formales, lo que disminuirá el tamaño de la población dispuesta a emplearse informalmente, generando así un aumento del salario promedio del sector. Por esto se dice que el salario promedio es la variable de ajuste dentro del sector.

Día a día más personas se integran a la población trabajadora del país que, sin importar su profesión u oficio, están expuestos a riesgos en su salud, inherentes a su actividad productiva. En el sector metalúrgico estos riesgos son de alto porcentaje, debido a la complejidad de las operaciones que se realizan, a la toxicidad, materiales y residuos generados.

La baja certificación de los soldadores en las empresas metalmeccánicas puede ser debida a la amenaza de perderlos, ya que un soldador certificado y con experiencia estaría en capacidad de aspirar a un salario significativamente mayor migrando a empresas de otros sectores como el minero y petroquímico.

Según información del Fondo de Riesgos Profesionales, a diciembre del 2010 había 6.828.126 trabajadores totales afiliados al sistema de riesgos profesionales y hubo un total de 442.689 accidentes calificados como laborales, un aumento sustancial dado que la cifra al 2009 fue de 387.772 accidentes . Se detecta que las actividades del sector metalmeccánico reportaron 12.041 accidentes en el 2010,

generando un 3% de la accidentalidad total en ese año, sin contar siderurgia.

En cuanto a la normativa legal, no existe un marco especial para los oficios propios del sector metalmecánico, se esperaría que el de soldadura fuera un caso tratado especialmente por la ley y no es así. En el oficio de soldadura, además de un control sobre la limitación en las jornadas de trabajo continuo que deben realizar los soldadores, se deben instaurar medidas preventivas para mantener la salud ocupacional del trabajador.

## **HIPÓTESIS**

Los trabajadores expuestos crónicamente a humos de soldadura presentan niveles elevados de manganeso, dado al no uso correcto de las medidas de protección y al desconocimiento de los efectos adversos que producen las altas concentraciones de los metales pesados en sangre con la subsiguiente

Afectación a nivel del sistema nervioso central.

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluación de neurotoxicidad en trabajadores informales altamente expuestos a humos de soldadura y su relación con niveles de manganeso en sangre.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características sociodemográficas e Identificar los antecedentes y características del entorno laboral de la población de

estudio

- Determinar los niveles sanguíneos de manganeso en soldadores
- Identificar la frecuencia de síntomas de neurotoxicidad.
- Comparar los niveles de manganeso y presencia de síntomas de neurotoxicidad en los sujetos de estudios por antecedentes y características del entorno laboral.

## **MARCO TEORICO**

En el año de 1.774 el señor Johan Gottlieb Gahn químico y metalúrgico sueco descubre el manganeso. De los aspectos inorgánicos del manganeso que podemos resaltar es que es un metal de la primera serie de transición, situado en el grupo siete de la tabla periódica, de número atómico 25 y masa atómica 54,938 de color blanco grisáceo.(16), que en su forma mineral se encuentra en las rocas y en la naturaleza está en forma libre. A menudo suele estar combinado con el hierro, en las aleaciones de metales industriales con importantes usos especialmente en la fabricación de acero inoxidable, se usa en la elaboración de fuegos artificiales, baterías secas, pinturas, agentes para visualizar imágenes médicas, abonos, cosméticos, como aditivo en la gasolina sin plomo para mejorar el octanaje y en la industria de aceros para aumentar dureza, rigidez y solidez(6).

En el organismo el manganeso tiene un desempeño importante en la respuesta inmune, en la homeostasis de la glucosa sanguínea, la regulación de ATP, en la digestión, crecimiento del hueso, la reproducción y la lactancia. Además es un componente necesario de metaloenzimas como lo es la Superóxido Dismutasa, Arginasa, el Fosfoenolpiruvato Carboxilasa y la Glutamina Sintetasa(7). De manera, que éste metal se encuentra en los alimentos, además puede consumirse en suplementos dietéticos. La deficiencia se relaciona con osteoporosis(8), diabetes mellitus(9), epilepsia u otros trastornos convulsivos(10).

El principal uso del Mn es la industria del acero como reactivo para reducir el oxígeno y el azufre, y como agente de aleación para la fabricación de aceros especiales(11).

Dentro de los usos del manganeso tenemos que se encuentra adicionado a la gasolina sin plomo para reducir el traqueteo del motor, con ello ayuda a mejorar el octanaje del combustible, este forma diversos compuestos organometálicos, el de mayor interés práctico es el metilciclopentadienil manganeso tricarbonilo  $\text{CH}_3\text{C}_5\text{H}_4\text{Mn}(\text{CO})_3$ , que suele denominarse MMT, se ha utilizado como aditivo del fuel-oíl, como inhibidor de humos y como antidetonante de gasolinas(6) Además se ha utilizado en las baterías desechables, puede además alearse con el aluminio para producir un metal que es más resistente a la corrosión, es esencial para la fabricación de acero inoxidable de bajo costo, se ha visto que las latas de aluminio para bebidas contienen entre 0.8 y 1.5% de manganeso.

En química el óxido de manganeso se utiliza para oxidar el alcohol bencílico. En algunas partes del mundo se utiliza el manganeso para fabricar monedas. Los aceros de alto contenido en Mn (hasta 12%) poseen una resistencia muy elevada al choque y al desgaste y son adecuados para maquinaria de prensar, moler, excavar y vías férreas. El Mn también se emplea en la fabricación de cerámicas, cerillas, vidrio y tintes, algunas sales de Mn se utilizan como fertilizantes, secantes para el aceite de linaza, fabricación de vidrio, decolorante de textiles y curtido de las pieles, como ya se ha comentado antes.

A nivel ocupacional las personas que presentan mayor riesgo de exposición son los soldadores, ya que esta actividad conlleva a la generación de humos y gases, cuya inhalación puede conducir trastornos de la salud como intoxicaciones y enfermedades profesionales de muy diversa naturaleza dependiendo de las condiciones particulares de cada trabajo, tipo de soldadura, materiales soldados, continuidad de la exposición y calidad de la ventilación, uso de elementos de protección(11).

Estudios recientes han indicado que la exposición ocupacional de bajo nivel, con concentraciones de Mn en el aire por encima de las normas laborales puede ser perjudicial, ya que puede producir cambios a nivel neuroconductual y neuroendocrinos, neuroquímicos, los cuales pueden ocurrir antes de que se desarrolle el daño estructural y esta vinculados a condiciones patógenas(12). Además del nivel de exposición y la duración de la misma hay otros factores únicos, tales como edad, género, etnia, la genética, la ubicación y condiciones

médicas pre-existentes que pueden contribuir a la toxicidad del manganeso(12). Al respirar el aire o los humos que contienen manganeso, éste es absorbido fundamentalmente por vía respiratoria, posteriormente se distribuye y se acumula en la mitocondria sobre todo de los hepatocitos y en menor proporción en otros órganos como cerebro, riñón, pulmón, testículo e intestino.

En la intoxicación aguda, generalmente secundaria a la inhalación de los vapores o humos manganosos, se destaca un cuadro de neumonitis química con reacción pleural de evolución variable asociado a un síndrome febril similar a la fiebre de los fundidores(11).

La fuente principal de manganeso para la población general es la dieta, pero la exposición humana al manganeso puede ocurrir a través de la exposición ambiental porque el manganeso es abundante en la corteza terrestre y comúnmente se encuentra en el aire, el agua y el suelo. Las concentraciones normales de manganeso en sangre están en un intervalo de 4 a 15 mg/L en los seres humanos(13). Después de la absorción, el manganeso es transportado a la sangre portal unida a albúmina, alfa-2macroglobulina y transferrina. Una vez absorbido por el hígado, una proporción se excreta rápidamente en la bilis, por lo tanto, el riesgo potencial de toxicidad de manganeso es mayor cuando la excreción de bilis es baja, como en personas con enfermedades hepáticas(5). Se han observado efectos embriológicos y fetotóxicos relacionados con manganeso en seres humanos, incluyendo disminución del tamaño y peso fetal, riesgo de defectos en el tubo neural fetal, desarrollo neuroconductual fetal deficiente y

neurotoxicidad. La exposición al manganeso está relacionada con el déficit de atención, el trastorno de hiperactividad, el cociente de inteligencia inferior y el aumento del deterioro motor en los niños(14).

En la intoxicación crónica tras un periodo de exposición de varios años, la sintomatología se sucede en varias fases que van desde un malestar general con trastornos psíquicos hasta un síndrome extrapiramidal de tipo parkinsoniano(15).

Los niveles de manganeso muestran mayor alteración a nivel hepático reflejada por un incremento en los valores enzimáticos obtenidos, con lo que se ha identificado al hígado como el mejor órgano indicador de bioacumulación de este metal(5).

En Colombia el Manganeso (Mn) se encuentra en la corteza terrestre se en forma de óxidos, carbonatos y silicatos. Su contenido total en el suelo generalmente varía entre 200 y 3.000 mg· kg<sup>-1</sup> y se puede encontrar en forma divalente, trivalente o tetravalente. En Colombia los yacimientos de manganeso se encuentran distribuidos geográficamente de la siguiente forma.

Mina la Sombra- municipio de Apia

Mina Vallesi - Antioquia

Prospecto de San Félix – caldas

Depósito de Santa Bárbara – Antioquia

Yacimiento de piedrancha (Mallama)- Nariño

Mina de la Tigrera o los Limones- Tolima.

Debido a que el manganeso forma parte natural del ambiente, siempre se está expuesto a niveles bajos en el agua, el aire, el suelo y los alimentos. Es común que el agua subterránea, el agua potable y el suelo contengan niveles bajos de manganeso(2) (17).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un máximo de 0.4 mg/L, sin embargo se han reportado valores hasta de 10mg/L en agua con condiciones acidas o bien con condiciones aerobias asociadas a descargas industriales (OMS, 2006). **Ministerio de la Protección Social, Ministerio de Ambiente, Vivienda y Desarrollo Territorial resolución número 2115 (22 jun 2007)** por medio de la cual se señalan características, instrumentos básicos y frecuencias del sistema de control y vigilancia para la calidad del agua para consumo humano, el valor permitido es de manganeso **Mn 0,1 mg/L(2)**.

En el 2007, se publicó un artículo en el cual se propone que es tiempo de evaluar estos límites para agua potable, en base a la evidencia toxicológica que se tiene al asociar efectos neurológicos con el consumo de agua contaminada con manganeso (18).

Es normal encontrar manganeso en aire a un nivel basal debido a que existen fuentes naturales como es el caso de los desiertos que contienen partículas muy finas de suelo que es transportado por dispersión eólica(19).

El aire también contiene niveles bajos de manganeso, de manera que inhalar aire lo expone al manganeso. Descargas de manganeso al aire ocurren a causa de (18):

- industrias que usan o manufacturan productos que contienen manganeso
- actividades de la minería
- el tubo de escape de automóviles

Ciertos estilos de vida también pueden llevar a exposición al manganeso, por ejemplo las personas que fuman o que inhalan humo de segunda mano generalmente está expuesto a niveles más altos que aquellos que no se exponen a humo de tabaco(20).

Al ser un elemento esencial su presencia en diferentes tejidos y fluidos corporales es normal pudiéndose encontrar en leche materna, sangre, suero, orina, hígado y cerebro, en la siguiente tabla se presentan los valores normales de acuerdo a lo reportado por distintos autores.

### Valores normales reportados en diferentes tejidos y fluidos

Matriz	Leche µg/L	Sangre µg/L	Suero µg/L	Orina µg/g creatinina	Orina µg/L	CSF µg/L	Hígado µg/g	Cerebro µg/g
<b>Valores normales</b>	12.6-57.7 <sup>a</sup> 3-40 <sup>b</sup>	4-12 <sup>c</sup> 4-14 <sup>d</sup>	0.15- 2.65 <sup>e</sup> 0.5-1.2 <sup>a</sup>	0.05-6.4 <sup>f</sup> 0.5-7.8 <sup>g</sup>	0.12-20 <sup>b</sup>	0.83-1.5 <sup>h</sup> 0.5-32 <sup>i</sup>	1.1-2.7 <sup>j</sup>	0.24-1.45 <sup>k</sup>
<b>Valores elevados</b>		33.8-101 <sup>l</sup> 8.2-36 <sup>m</sup>	22.9 <sup>n</sup> 9.0 <sup>o</sup>	0.05-61 <sup>f</sup> 0.3-14 <sup>g</sup>				

CSF: Fluido cerebro espinal

a: Bocca, 2000  
 b: Caroli, 1994  
 c: SAS Trace Elements Laboratories, 1998  
 d: ATSDR, 2000  
 e: Versieck, 1980  
 f: Ellingsen, 2003  
 g: Iamarcovai, 2005  
 h: Takeda, 2003  
 i: Melo, 2003  
 j: Keen, 2000  
 k: Gellein, 2003  
 l: Fell, 1998  
 m: Crossgrobe, 2004  
 n: Bowler, 2006  
 o: Woolf, 2002

Se considera que existe exposición al inhalar dióxido de manganeso en mineros y soldadores y en población general al beber agua contaminada con manganeso(17). Los problemas más comunes en trabajadores expuestos a niveles altos de manganeso involucran al sistema nervioso(10). Estos efectos incluyen alteraciones del comportamiento y otros efectos del sistema nervioso, tales como movimientos lentos y sin coordinación, Cuando esta combinación de síntomas es severa, la condición se conoce como “**Manganismo**”. Otros efectos del sistema nervioso de menor severidad, tal como movimientos lentos de las manos, se han observado en algunos trabajadores expuestos a cantidades más bajas de manganeso en el trabajo(10).

La inhalación de una gran cantidad de polvo o vapores que contienen manganeso puede producir irritación de los pulmones y posiblemente neumonía (27).

En hombres expuestos a niveles altos de manganeso en el aire del trabajo se han descrito pérdida del deseo sexual y daño de los espermatozoides(22).

Las concentraciones de manganeso que produjeron efectos tales como movimientos lentos de las manos en algunos trabajadores son aproximadamente veinte mil veces más altas que las concentraciones que se encuentran normalmente en el ambiente. El Manganismo ha ocurrido en algunos trabajadores expuestos a concentraciones de manganeso cerca de un millón de veces más altas que las que ocurren normalmente en el aire(24).

Se pueden llegar a observar alteraciones psiquiátricas y neurológicas caracterizadas por irritabilidad, dificultad para caminar, alteración del habla y conducta compulsiva que puede incluir correr, pelear y cantar(25). Si el padecimiento persiste, aparece facies en máscara (rostro inexpresivo) y retropulsión, al conjunto de este tipo de alteraciones se le conoce como **Manganismo** enfermedad con características parecidas al **síndrome de Parkinson** (26). Una vez que se observa un efecto en salud éste se puede resolver retirando de la fuente de exposición al individuo, en unas semanas o meses los disturbios conductuales y neurológicos pueden resolverse. Sin embargo, si la exposición continua los signos pueden ser irreversibles(27). De manera general los efectos en salud en adultos se relacionan con la función motora y estado de ánimo, mientras que en niños se relaciona con la función cognitiva(27).



Se calcula que la carga total de Mn en el organismo oscila entre 10 y 20 mg para un varón de 70 kg, La semivida biológica del Mn es de 36 a 41 días, pero en el caso del Mn depositado en el cerebro, es considerablemente mayor. Está bien establecido que la exposición a altas concentraciones de Mn por vía oral, parenteral o por inhalación ambiental conduce a elevaciones de la concentración de Mn en los tejidos(28).

## **ABSORCIÓN**

En situaciones laborales, el Mn se absorbe principalmente por inhalación, la absorción de Mn a través de la piel puede considerarse despreciable(11).

El MnO<sub>2</sub> y otros compuestos de Mn utilizados y producidos como subproductos volátiles del proceso de refinado del metal son prácticamente insolubles en agua, por este motivo, sólo llegan al torrente sanguíneo las partículas suficientemente pequeñas para alcanzar el alveolo pulmonar.

Las partículas de mayor tamaño inhaladas pueden ser depuradas por las vías respiratorias o deglutidas. El Mn también puede llegar al aparato digestivo a través de los alimentos o del agua contaminada, sin embargo el riesgo de intoxicación por esta vía no es grande. En adultos sanos menos del 5% del Mn ingerido oralmente es absorbido. La absorción en los niños es mayor que en los adultos, particularmente en el periodo neonatal (29).

En niños alimentados con lactancia artificial la retención del Mn es un 20% de la ingesta oral(29). El cerebro infantil capta en el primer periodo neonatal un 8% del

Mn ingerido. El sexo es otro factor determinante en la absorción del Mn, en mujeres parece ser mayor que en hombres. Los hombres contiene una concentración sérica de ferritina mayor que las mujeres y se ha encontrado una asociación inversamente proporcional entre la ferritina plasmática y la absorción de Mn(22).

El Mn inhibe la absorción del hierro y tiene una vida media más larga en hombre que en mujeres(30).

## **TRANSPORTE**

Tras inhalación o administración parenteral u oral, el Mn absorbido se elimina rápidamente de la sangre y es captado por el hígado para a continuación ser transportado a los tejidos extra hepáticos unido a la transferrina,  $\alpha_2$  – macroglobulina y albúmina(32).

Los patrones cinéticos para el aclaramiento hemático y la captación hepática del Mn son similares, lo que indica que ambos depósitos de Mn tienden a equilibrarse rápidamente(5). El Mn se acumula en los tejidos ricos en mitocondrias y atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria. El exceso de metal se puede distribuir en los riñones, intestino delgado, glándulas endocrinas y huesos. También se han observado concentraciones más elevadas de Mn en las zonas más pigmentadas del organismo, como son la retina, la conjuntiva pigmentada, la piel morena y el pelo negro.

## EXCRECIÓN

La bilis constituye la principal vía de excreción de Mn, más del 90% del Mn se elimina en las heces por lo tanto el riesgo potencial de intoxicación por Mn es superior en aquellas circunstancias en las que la excreción biliar se encuentra disminuida, como sucede en los neonatos o en los enfermos hepáticos (33), ya que esto puede contribuir a un incremento de Mn liberado en el cerebro y otros tejidos.

Pacientes con atresia biliar presentan hipermanganesemia sin ningún incremento de la ingesta de Mn en la dieta(34). La concentración plasmática de Mn se eleva en niños con colestasis hepática que reciben suplementos de Mn en soluciones de nutrición parenteral (33). No está claro que los niños puedan mantener la homeostasis de Mn. Ratones neonatos fueron incapaces de mantener la homeostasis hasta los 17 o 18 días de vida(8). Sólo entre un 0,1 y 1,3% de la ingesta diaria de Mn se elimina por vía urinaria. La excreción urinaria de Mn parece no estar influenciada por la ingesta de Mn en la dieta. En otros estudios se ha encontrado que la excreción urinaria está entre el 0,05 y el 0,15 % de la ingesta(35).

En un estudio de equilibrio de 5 hombres sanos, la excreción urinaria varió de 0,04 a 0,14% de su ingesta, y su concentración en la orina disminuye durante las fases de depleción del estudio. Tras la exposición al compuesto orgánico MMT, la excreción del Mn se produce mayoritariamente por la orina(36).

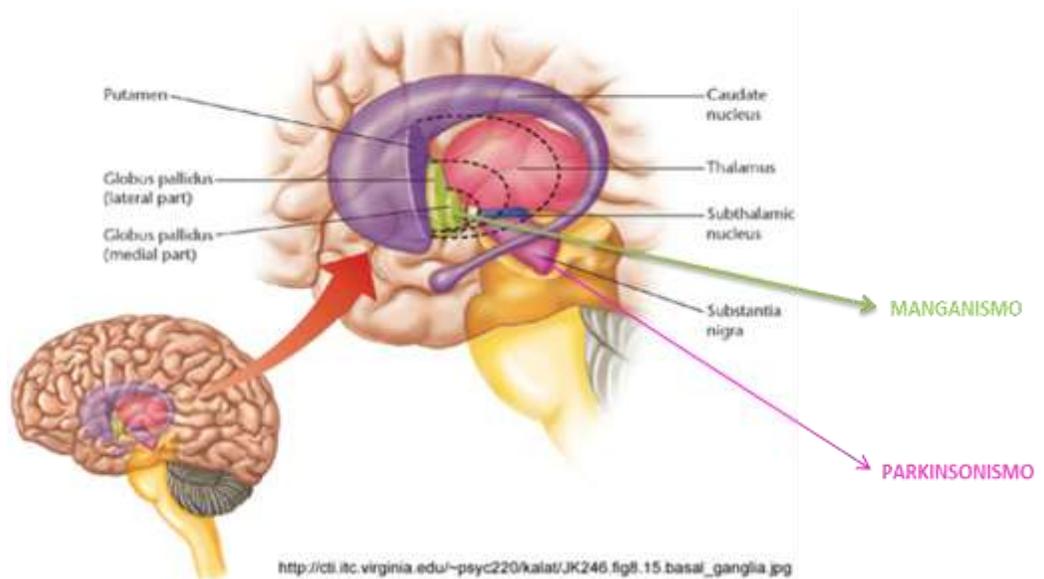
## **TRANSPORTE DEL Mn EN EL SNC, MÚLTIPLES TRANSPORTADORES**

El Mn entra en el sistema nervioso central (SNC) principalmente a través del endotelio capilar a concentraciones normales de Mn en plasma, mientras que a altas concentraciones de Mn en plasma el transporte a través de los plexos coroideos parece ser el predominante (31).

En un estudio se ha observado que Mn marcado radiactivamente, inyectado en el torrente sanguíneo, se concentra en los plexos coroideos una hora después de la inyección y tres días después es localizado en la circunvalación dentada y CA3 del hipocampo(37).

El Manganismo es una condición asociada con exposiciones a altos niveles de Mn en el cerebro, principalmente en aquellas áreas que contienen altas concentraciones de Fe no hemo, especialmente el caudado-putamen, globo pálido, sustancia negra y núcleo subtalámico. Parece que el Mn es transportado a través de la barrera hematoencefálica (BHE) por diferentes tipos de mecanismos:

- Transporte mediado por el transportador 1 de metales divalentes (DMT-1), también conocido como DCT-1/NRAMP2 (38).
- Transportador SLC30A (38), Complejo receptor transferrina/ transferrina
- También existe vías de fuga en aquellas zonas que carecen de barrera hematoencefálica(40).



*Las regiones específicas del cerebro influenciadas por exposición a manganeso dependiendo del nivel y potencial de exposición. Globus Pallidus es una parte importante de la región de los ganglios basales del cerebro que incluye sustancia nigra.*

*En la sustancia negra durante el período de exposición prolongado conduce al desarrollo del parkinsonismo. El Manganismo ocurre en la exposición aguda alta y a la acumulación de manganeso.*

### **TRANSPORTADOR SCL30A10:**

El reciente descubrimiento de SLC30A10 como transportador crucial de Mn en los seres humanos ha arrojado más luz sobre el transporte Mn través de la célula. Mutaciones en el gen SLC30A10 causan un trastorno hereditario autosómico recesivo en el metabolismo del Mn, produciendo toxicidad en el SNC (41).

El estudio de un paciente con deficiencia en el transporte de Mn debido mutaciones homocigotos del gen SLC30A10, desde los 14 años hasta su muerte a los 38 años, mostró pérdida neuronal en los ganglios basales, pérdida de mielina y astrocitos, depósitos de rodamina positivos y espongiosis(41).

### **TRANSPORTADOR TRANSFERRINA:**

En el plasma aproximadamente el 80% del Mn está unido a globulinas y albúmina. Una pequeña fracción de  $Mn^{3+}$  está unido a transferrina (Tf) (42). Hay muchas teorías y alguna evidencia experimental que sugiere que la Tf, la principal proteína transportadora de Fe, es el principal mecanismo de transporte de Mn a través de la barrera hematoencefálica (43).

El globo pálido, núcleo talámico y sustancia negra contienen las más altas concentraciones de Mn en el cerebro (27). Estas áreas reciben información desde el núcleo accumbens, y el caudado-putamen dos áreas abundantemente ricas en receptores de Tf (27). El hecho que las áreas de acumulación del Mn sean eferentes de áreas con alta densidad de receptores de Tf, sugiere que en estos sitios puede acumularse Mn a través de transporte neuronal.

### **TRANSPORTADOR DMT-1:**

Es el segundo transportador de Mn más importante después de la Tf, el DMT-1 es una proteína intestinal interluminal responsable de la regulación del Fe (38). El gen de transcripción para esta proteína está regulado por la concentración de Fe vía el

elemento de respuesta al hierro (IRE) localizado en el mRNA. Hay evidencia de que el DMT-1 tiene afinidad por el Mn y está involucrado en la entrega de Mn en el cerebro(45).

Estudios en ratones y en ratas de Belgrado fenotípicamente similares sugieren que un defecto el alelo DMT-1 afecta al metabolismo de Mn y Fe, y que ambos pueden compartir transportador DMT-1 en la barrera hematoencefálica (46)(47)(48).

## NEUROTOXICIDAD DEL MANGANESO

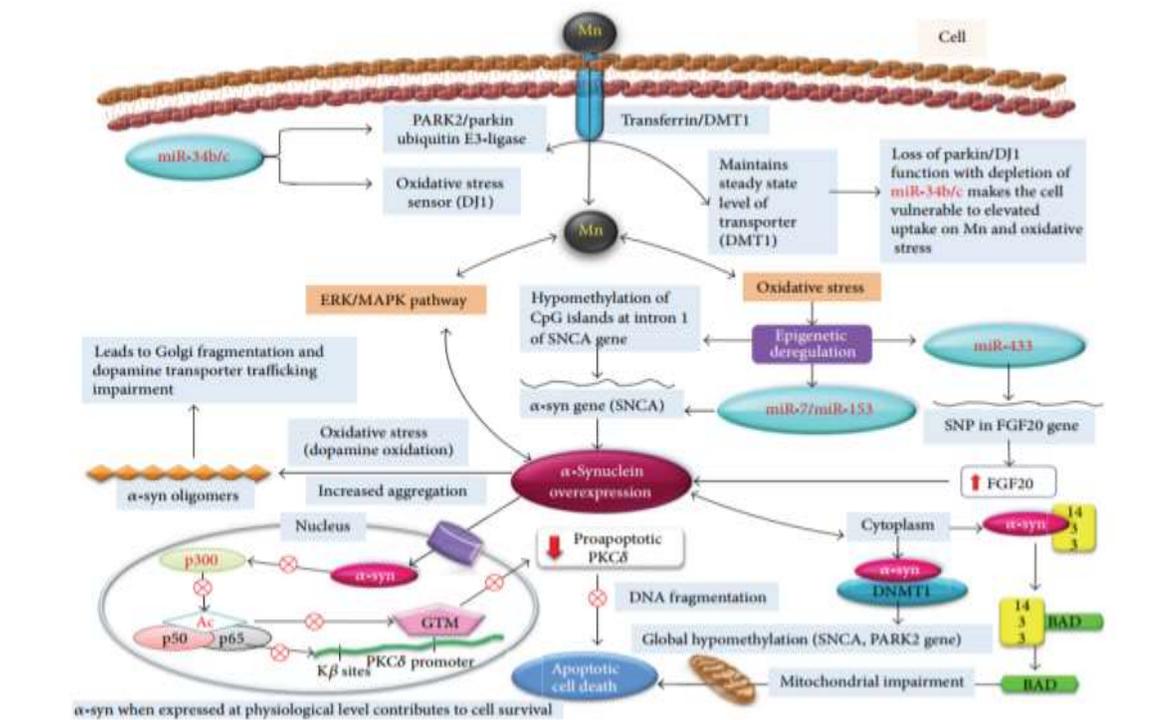


Figura 6: Esquema muestra el papel potencial del mecanismo epigenético que puede estar involucrado en los efectos neurotóxicos crónicos inducidos por manganeso Y en la patología de la enfermedad de Parkinson. Tomado de *biomed research*.

La neurotoxicidad inducida por Mn fue primero identificada como un síndrome extrapiramidal conocido como manganismo(50), en mineros que han estado expuestos crónicamente a aerosoles y polvos que contienen altos niveles de Mn (>1-5 mg/m<sup>3</sup>) (51). También ocurre por consumo de agua de pozo contaminada con altos niveles de Mn (1,8 a 14 mg/L) (2). Se observan niveles cerebrales elevados de Mn, principalmente en aquellas áreas que contienen alta concentración de Fe no hemo, especialmente en el caudado-putamen, globo pálido, sustancia negra, y núcleo subtalámico. Los altos niveles de Mn, especialmente en la sustancia negra, se han asociado con el daño producido por especies reactivas de oxígeno dependientes de metal a las células dopaminérgica contenidas en las estructuras cerebrales que controlan el movimiento muscular (52). La neurotoxicidad del manganeso ha sido atribuida a un defecto en la transmisión dopaminérgica, glutamatérgica y gabaérgica, disfunción mitocondrial, alteración en la producción de ATP, producción de especies reactivas de oxígeno, radicales libres, metabolitos tóxicos, depleción de los mecanismos de defensa antioxidantes, estrés oxidativo y neuroinflamación(45). Como resultado de una acumulación de Mn en las células dopaminérgicas y en los ganglios basales, particularmente en el globo pálido, causando una disfunción motora extrapiramidal (14).

La toxicidad del Mn se asocia con una interrupción en el ciclo GABA-glutamato-glutamina entre astrocitos y neuronas, conduciendo a cambios en la transmisión gabaérgica y glutamatérgica y metabolismo de la glutamina (22) . La exposición a concentraciones excesivas de Mn está asociada a una variedad de

trastornos psiquiátricos y motores. Los primeros signos de intoxicación por Mn pueden ser sutiles (53) y los test psicomotores pueden ser más sensibles que los exámenes neurológicos estandarizados para detectar los defectos en el SNC en los trabajadores expuestos(11). Los signos y síntomas típicos que presentan los pacientes con manganismo se parecen aquellos que se presentan en la EP idiopática (temblor, rigidez, bradiquinesia, inestabilidad postural) Los pacientes pueden presentar inicialmente palpitaciones, dolor de cabeza, pérdida de memoria, temblor de las manos, mialgia de extremidades inferiores e hipermiotonia(11). Sin tratamiento normalmente los síntomas progresan. Pueden ocurrir también mareos, miastenia, entumecimiento de brazos y piernas. En casos graves, paciente puede presentar temblores en el ángulo de los labios y en la punta de la lengua, lengua mordida mientras habla, temblor profundo en las extremidades superiores mientras escribe o transporta objetos, función anormal al apuntarse la nariz. Más típico es que se desarrolle una escritura irregular, dificultad para dibujar círculos, y las letras se vuelven progresivamente más y más pequeñas, y una distinta manera de andar, Los pacientes también pueden presentar dificultades neurológicas que incluyen apatía e incluso psicosis, retirada la exposición ocupacional, las concentraciones de Mn en sangre, orina o pelo pueden volver a la normalidad después de varios meses. Algunos síntomas pueden estabilizarse o mejorar, sin embargo muchos de los síntomas que se asocian al daño extrapiramidal persisten(54). Los pacientes gravemente intoxicados tienen dificultades frente a la vida cotidiana. La evaluación de la exposición al Mn no tiene un biomarcador ideal. La biomonitorización de Mn

utilizando biomarcadores no invasivos (Mn en sangre, pelo, vello axilar, uña y saliva) fue capaz de detectar altos niveles de exposición, que se asocian con efectos neuropsicológicos perjudiciales en adultos expuestos a las emisiones industriales (4)

Exposiciones al Mn ambiental en la infancia se ha asociado con déficits en el desarrollo. Un estudio investigó la asociación entre bajos niveles de exposición al Mn y la escala de Bayley del desarrollo en niños de Montevideo entre 14 y 45 meses de edad, no encontrando una evidencia clara de la asociación entre las concentraciones de Mn en pelo y la escala de Bayley del desarrollo (55). Se estudiaron a 1089 niños en Corea del Sur entre los 8 y 9 años de edad(56). Se encontró que el exceso de Mn en niños está asociado con baja puntuación en pensamiento, escritura y cálculo. En contraste bajas concentraciones de Mn en niños se asocian con puntuaciones en color más bajas en test de Stroop. Esto sugiere que el exceso o la deficiencia en Mn puede causar efectos nocivos en los niños (56). Se estudiaron 109 niños Jamaicanos entre 2 y 8 años con trastornos del espectro autista y se compararon con niños sanos. Se encontró una diferencia no significativa ( $p=0,29$ ) entre la concentración de Mn en sangre y los trastornos del espectro autista(34).

Una revisión sistemática de artículos originales publicados entre los años 2000 y 2013 que evalúan los efectos que produce de la exposición pre y pos prenatal a Mn en el desarrollo neurológico y comportamiento de los niños. Sugiriendo que un incremento en el 50% de los niveles de Mn en el cabello de los niños podría estar

asociado con un descenso en 0,7 puntos en el cociente intelectual de niños entre 6 y 13 años de edad. Hay evidencias que relacionan la exposición a Mn con el daño en el desarrollo neurológico, comportamiento, déficit de atención e hiperactividad de los niños (56). También encontraron una asociación directa entre altos niveles de exposición al Mn y un aumento de las alteraciones motoras. Dos estudios mostraron una correlación entre altos niveles de Mn en agua y alteraciones en el comportamiento(55) . La evidencia sugiere que la neurotoxicidad del Mn parece estar asociada con alteración del metabolismo del Fe tanto a nivel sistémico como celular(57).

### **ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA CRÓNICA**

Los pacientes con enfermedad hepática crónica presentan neurotoxicidad por Mn, probablemente porque su eliminación en la bilis está disminuida (10). Esta disminución produce mayores cantidades de Mn circulante que acceden al cerebro vía la Tf.

Sin embargo, también existe evidencia clínica que favorece un rol en su patogenia para el metal manganeso. Este metal es excretado mayoritariamente por vía biliar por lo cual al haber disfunción hepática o shunt portosistémico es posible que se produzca un aumento de sus niveles sanguíneos y depósito en el SNC. El Mn tiene una especial afinidad por el sistema extrapiramidal compuesto fundamentalmente por los ganglios basales(59). El Mn sería neurotóxico ya sea a través de depleción de dopamina, daño excitotóxico mediado por glutamato o estrés oxidativo(31). Una mayor actividad de los mecanismos encargado de

neutralizar el amonio, como es la enzima glutamina sintetasa, presente en los astrocitos, aumenta la demanda de Mn a quién utiliza como cofactor, este hecho podría explicar estas lesiones en los ganglios basales y otras estructuras subcorticales(60). Se han descrito la presencia de hiperintensidades simétricas en los ganglios basales visualizadas sólo en la secuencia T1 de la resonancia magnética de cerebro (RMN) en pacientes con fallo hepático crónico(52) y en personas con exposición ambiental a Mn (55).

La desaparición posterior de estas imágenes después de trasplante hepático, el cese del aporte de Mn parenteral y el tratamiento de la toxicidad respectivamente, han hecho postular que el depósito de Mn en el SNC sea el causante de estas lesiones(61).

El análisis de la experiencia clínica comunicada en la literatura, favorece la hipótesis de que el metal manganeso se deposita en los ganglios basales en el SNC como consecuencia de una encefalopatía hepática o porto-sistémica, y que este metal pueda tener un rol en la patogénesis de este cuadro (61). La importancia potencial de esta asociación radica en la posibilidad del uso de terapia quelante como agente terapéutico para prevenir o lograr revertir las manifestaciones neurológicas de la EHC en forma similar a lo que ocurre por ejemplo con el uso de quelante del cobre en la enfermedad de Wilson.

## **DIAGNÓSTICO DE LA INTOXICACIÓN POR MANGANESO**

La enfermedad de Parkinson (EP) es la segunda enfermedad degenerativa más prevalente y la neuropatología característica es la pérdida de neuronas dopamina nigroestriatales en la sustancia negra pars compacta (SNpc), que conduce a los síntomas clínicos clásicos de la EP como temblor, hipoactividad, pérdida de equilibrio y bradiquinesia. Datos etiológicos y patológicos sugieren que tanto componentes genéticos como ambientales causan degeneración dopaminérgica (62). Estudios en humanos, indican que la exposición crónica al Mn en ciertos trabajos puede aumentar el riesgo de adquirir o acelerar la EP(15). Los individuos con Parkinsonismo inducido por Mn tienen más distonía y menos temblores que pacientes con EP idiopática(11).

A pesar de que hay pocos estudios de muestras cerebrales humanas, hay una clara evidencia que los núcleos de los ganglios basales son el objetivo principal para la neurotoxicidad por Mn y que en su mayor parte la SNpc permanece intacta (63). Las principales regiones cerebrales diana en el manganismo son el globo pálido y la corteza estriada del ganglio basal, mientras que la neurodegeneración en la EP idiopática ocurre principalmente en la sustancia negra(25).

La diferencia en los lugares de la lesión patológica podría determinar las manifestaciones clínicas de manganismo o EP idiopática. La falta de respuesta de pacientes con manganismo a la terapia con L-dopa, un criterio que diferencia al manganismo de la EP idiopática, puede reflejar el lugar de lesión específico en el cerebro para el manganismo o EP idiopática, dando lugar a diferentes respuestas

a la L-dopa(28). Varias cuestiones cruciales sobre la toxicidad del Mn en humanos siguen sin resolver:

- ❖ Falta de una clara definición clínica para distinguir el manganismo de la EP idiopática.
- ❖ Falta de una estrategia terapéutica clínica exitosa para el tratamiento.

### **BIOMARCADORES DE EXPOSICIÓN A Mn.**

Debe hacerse hincapié, que los síntomas de intoxicación por Mn una vez establecidos normalmente se vuelven progresivos e irreversibles, lo que refleja en cierta medida el daño permanente de las estructuras neuronales. Por lo tanto, la búsqueda de un indicador biológico como marcador de la exposición temprana al Mn se ha convertido en una gran tarea para la investigación clínica de la neurotoxicidad del Mn(4).

Los niveles de Mn en suero pueden servir razonablemente bien como un indicador de la exposición reciente a Mn (por ejemplo soldados respecto a personas normales). Un estudio a 97 soldados profesionales reveló que las concentraciones de Mn en suero no correlacionaban con los años de exposición profesional de los soldados, sin embargo estos soldados mostraban niveles significativamente altos de Mn y Fe en suero respecto a los sujetos control(64).

## **TERAPEUTICA**

Los neurólogos tienden a usar L-dopa como herramienta diagnóstica para distinguir entre manganismo y EP idiopática. La evidencia apoya la idea que la terapia con L-dopa generalmente tiene limitados beneficios en la mejora de los síntomas clínicos en los pacientes con manganismo, los cuales contrastan con la respuesta de los pacientes con EP idiopática(27).

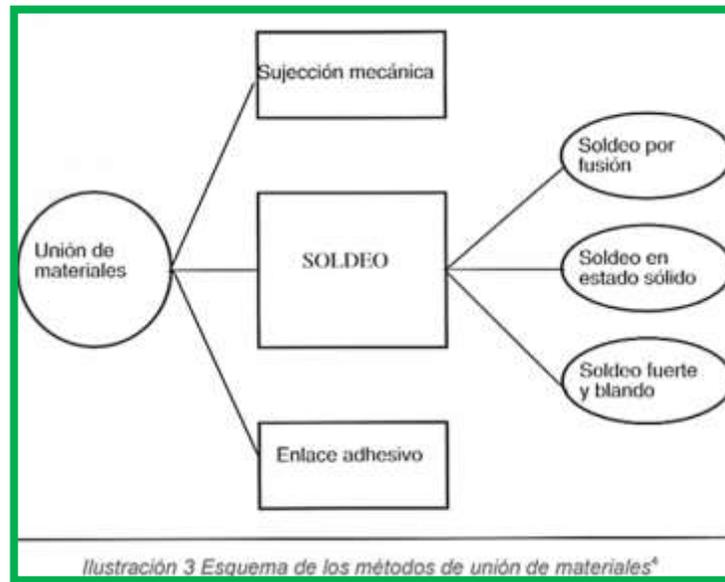
## **TERAPIA QUELANTE (EDTA)**

En los casos graves de envenenamiento por Mn, la terapia de quelación se ha recomendado con el fin de reducir la carga corporal de Mn (10).

El EDTA (ethylene diamine tetra acetic acid) es normalmente usado como agente quelante para el tratamiento de una gran variedad de intoxicaciones producidas por metales, como por ejemplo en plomo, y se ha demostrado que aumenta la eliminación de la toxina, reduciendo la carga corporal de Mn, y por lo tanto demostrando su utilidad en el tratamiento de pacientes con manganismo en estadios tempranos del desarrollo de la enfermedad, el EDTA probablemente es el quelato principal de los iones de Mn extracelulares(10).

## **CLASIFICACIÓN DE LOS PROCESOS DE SOLDADURA**

De forma esquemática de acuerdo con la American Welding Society (en adelante AWS) Sociedad Americana de Soldadura.



## **SOLDADURA POR FUSION**

Son aquellos en los que siempre se produce la fusión del metal base. Las más utilizadas son: soldeo oxigas, soldeo por arco con electrodos revestidos, soldeo TIG, soldeo MIG/MAG, soldeo con alambre tubular, soldeo por arco sumergido y soldeo por resistencia.

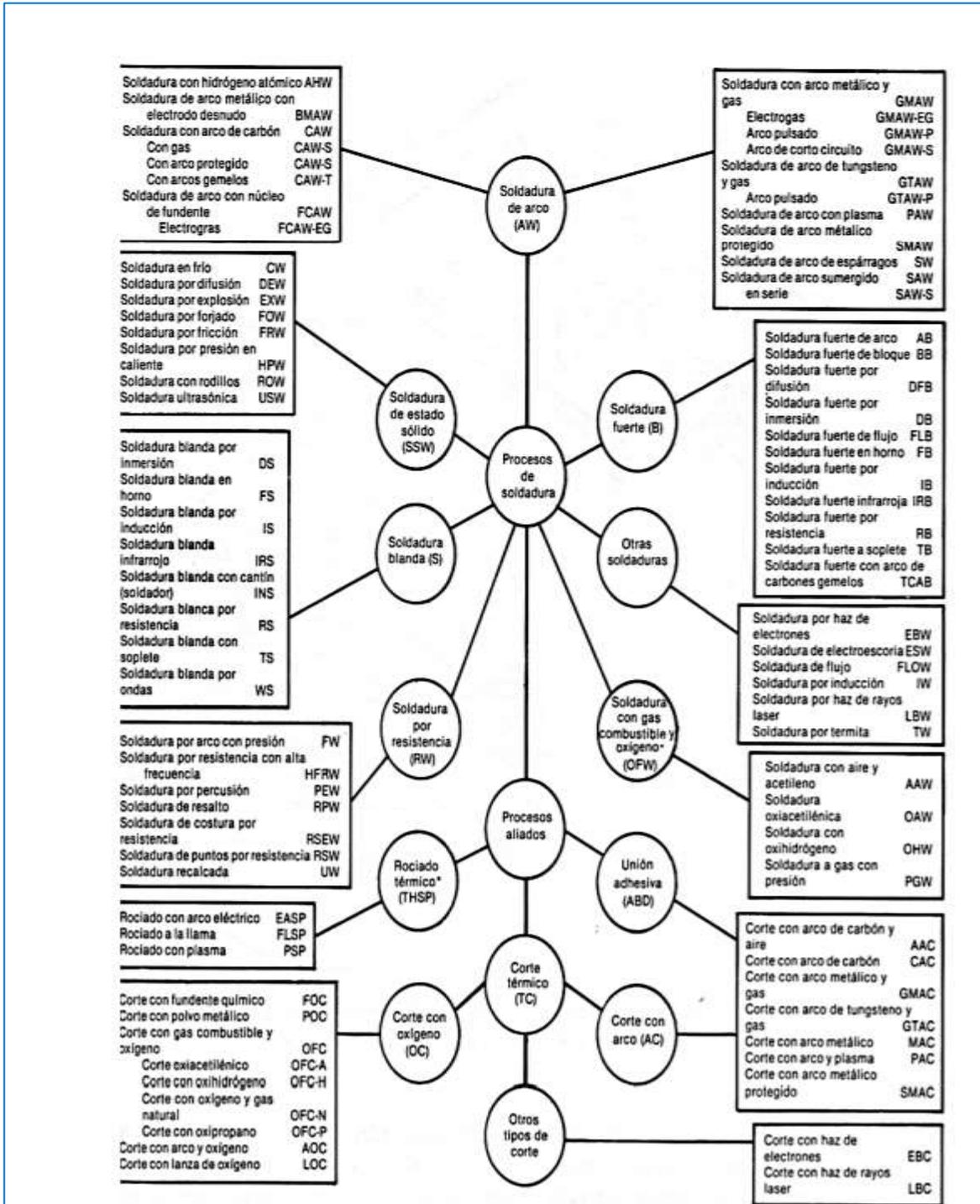
## **PROCESOS DE SOLDEO EN ESTADO SOLIDO**

Son aquellos en los que nunca se produce la fusión del metal base, ni la del de aportación cuando este se emplea. Las más utilizadas son: soldadura en frío, soldadura por difusión, soldadura por explosión, soldadura por forjado, soldadura por fricción, soldadura por presión en caliente, soldadura con rodillos y soldadura ultrasónica.

## **PROCESOS DE SOLDEO FUERTE Y BLANDO**

Son aquellos en los que siempre se produce la fusión del metal de aportación, pero no la del metal base, La diferencia entre soldeo fuerte y soldeo blando reside en que en el soldeo fuerte el metal de aportación funde por encima -- de 450°C, mientras que en el soldeo blando el material de aportación funde a 450°C o a temperaturas inferiores.

Ilustración tomada de Henry Horwitz, P.E. Soldadura: aplicaciones y práctica. Dutchess



## **METODOLOGÍA DEL TRABAJO.**

Se realizará un estudio descriptivo de cohorte transversal.

## **PERIODO DE TIEMPO**

12 Meses.

## **AREA DE ESTUDIO**

El estudio se realizara con una población de soldadores pertenecientes al gremio informal situados en la localidad histórica y del caribe norte de la ciudad de Cartagena.

## **POBLACION DE ESTUDIO**

Se tomaron 200 muestras de soldadores del gremio informal de la ciudad de Cartagena, expuestos a humos de soldadura.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

Entran a estudio todos los soldadores del gremio informal expuestos a humos de soldadura.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

Aquellos soldadores que aporten pocos datos los cuales no permitan diligenciar en forma apropiada el instrumento de recolección de la información.

## **TECNICAS DE INVESTIGACION Y CRITERIO DE ANALISIS**

Como instrumento de recolección se utilizara un formato (ver Anexo C)

## **PROCESAMIENTO DE LOS DATOS**

La información fue almacenada y analizada por medio del programa Epi-info 3.5.1 Excel 2010. Las tablas se analizaran en términos de frecuencia para establecer información relevante en cuanto a las variables definidas.

## **VARIABLES**

### **CUALITATIVAS**

Sexo

Género

Estado Civil

Municipio

Barrio

Departamento

Seguridad Social

### **CUANTITATIVAS**

Edad

Fecha de ingreso al trabajo

Años de trabajo en el medio

## **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

No se puede realizar una comparación con estudios de referencia, ya que no existen estudios sobre esta temática específica a nivel local.

## **TOMA DE MUESTRAS EN SANGRE**

**Mn EN SANGRE:**

**TIPO DE MUESTRA:** Sangre total

**VOLUMEN DE MUESTRA:** 1 ml

**TIPO DE CONTENEDOR:** Tubo de EDTA

**PLAZO DE ENTREGA:** a determinar

**MÉTODO:** Espectrofotometría absorción atómica. Espectrometría de masas.

**CONSERVACIÓN:** Nevera a 4 °C

**OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:** En personas expuestas, al final de la jornada laboral.

Se propone mantener el VLA-ED® de 0,2 mg/m<sup>3</sup> para fracción inhalable y establecer un VLA-ED® para la fracción respirable de 0,05 mg/m<sup>3</sup>.

## **TOMA DE MUESTRAS EN SUERO**

**Mn EN SUERO:**

**TIPO DE MUESTRA:** Suero

**VOLUMEN DE MUESTRA:** 1 ml

**TIPO DE CONTENEDOR:** Tubo de bioquímica

**PLAZO DE ENTREGA:** a determinar

**MÉTODO:** Espectrofotometría absorción atómica. Cámara de grafito.

**CONSERVACIÓN:** Nevera a 4 °C

**OBTENCIÓN Y PREPARACIÓN DE LA MUESTRA:** El momento de la obtención no es crítico.

**VALORES DE REFERENCIA EN PERSONAS EXPUESTAS:** < 3.1 µg/L

#### **CONSIDERACIONES ETICAS**

Debido a que con este proyecto se pretende contribuir al conocimiento sobre neurotoxicidad causada por el manganeso a trabajadores informales expuestos a humos de soldadura, se seguirán los lineamientos establecidos en la resolución 008430 de 1.993 del Ministerio de salud de Colombia y los reglamentos de ética de la Universidad de Cartagena. Las personas que realizaran la donación de sus muestras para el desarrollo del proyecto serán previamente informadas del propósito del estudio y el destino de sus muestras, se realizara una declaración escrita de consentimiento por parte de cada uno de los individuos. La identificación de las personas no será relevada bajo ninguna circunstancia por lo que se

mantendrá total confidencialidad acerca de la identidad de los individuos que harán parte del proceso, además se garantiza que las personas vinculadas como donante de muestras no sufrirán ningún daño que se derive de la investigación.

La disposición de los residuos biológicos se hará de acuerdo a la normatividad vigente en nuestro país. Conscientes de esto y para dar cumplimiento a la normatividad colombiana referente a la gestión integral de residuos, la facultad se acogió a la normatividad de los decretos 2676 de 2000, 1669 de 2002 y la resolución 1164 de 2002 del Ministerio de Protección Social y del Medio Ambiente, por la cual se obliga a todas las instituciones públicas y privadas generadoras de residuos hospitalarios y similares a presentar y entregar el “ Plan de Gestión Integral de Residuos Hospitalarios y Similares (PGIRHS)” y a realizar una adecuada disposición de los residuos.



## Plan de gastos y Distribución de presupuestos

	DESCRIPCION	Valor total
Software	Procesamiento y análisis de datos EPI info.	1.000.000
Equipos	Computadores	1.000.000
Gastos de personal	Remuneración por servicios técnicos	8.840.000
Salidas de campo	Desplazamientos a la población de Cartagena para la evaluación médica toxicológica y neurológica	222.000
Materiales	Materiales bioclínicos, materiales desechables para la recolección de muestras, patrones, reactivos, gas	900.000
Impresos y Publicaciones	Material para imprimir documentos: papelería, tintas, empastes	1.110.000
	Totales	13.072.000

**Anexo A: CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA – DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA**  
**MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA**  
**CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO**

Yo \_\_\_\_\_, he sido informado (a) que el Departamento de Toxicología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, va a llevar a cabo el proyecto de investigación **“PRESENCIA DE NEUROTOXICIDAD EN SOLDADORES INFORMALES EXPUESTOS A ALTOS NIVELES DE MANGANESO”** Yo he elegido participar libremente en el estudio, entiendo que esto significa responder una entrevista y una encuesta para la historia clínica y ocupacional en la cual se exploran algunos aspectos de mi vida, en especial relacionados con mis antecedentes ocupacionales, algunos hábitos de vida y los antecedentes médicos personales, además, se me practicará un examen médico toxicológico, se me tomarán muestras de sangre para realizar la determinación en el laboratorio de niveles de Manganeso. Entiendo que dentro del estudio no se me realizará ningún tipo de seguimiento familiar, laboral o judicial y dado que mi participación es enteramente voluntaria puedo rehusarme a contestar cualquier pregunta o retirarme voluntariamente en cualquier momento del estudio sin que esto acarree algún tipo de consecuencia. Entiendo que participar en este estudio no conlleva riesgo alguno, que la información obtenida de mi será tratada de forma confidencial y que no voy a ser identificado personalmente en los resultados del estudio, que no obtendré remuneración económica y el beneficio se recibirá por medio del conocimiento generado en el presente estudio. Sin embargo, si al participar se me encuentra alguna condición médica que requiera tratamiento se me ofrecerá orientación médica al respecto. Se me ha preguntado si tengo alguna duda acerca del estudio en este momento y si tuviese en el futuro alguna duda del mismo puedo obtener información en el Departamento de Toxicología, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena. Yo he leído la información anterior y he entendido el propósito de la prueba y los riesgos asociados. Con este conocimiento yo estoy de acuerdo en llevar a cabo la prueba

Acepto SI ( ) NO ( )

\_\_\_\_\_

Nombre Paciente

Fecha

Dirección

Tel.

**Anexo B. REPORTE DE NIVELES DE MANGANESO**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA FACULTAD DE MEDICINA – DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA  
MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA**

**NIVELES DE MANGANESO.**

Código N° \_\_\_\_\_

Datos de identificación:

Nombre: \_\_\_\_\_ Doc. Identificación: \_\_\_\_\_ Sexo: M \_\_\_

Estado civil: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_ Residencia: Urbana \_\_\_ Rural \_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

**Análisis de Laboratorio. Niveles de Manganeso:**

Resultado: \_\_\_\_\_ Niveles normales 7.1-10.5 µg/L

Analista Químico: \_\_\_\_\_

**ANEXO C: HISTORIA CLÍNICA TOXICOLÓGICA Y EXAMEN FÍSICO  
NEUROLÓGICO UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA FACULTAD DE  
MEDICINA – DEPARTAMENTO DE TOXICOLOGÍA**

**MAESTRÍA EN TOXICOLOGÍA**

**HISTORIA CLÍNICA TOXICOLÓGICA Y EXAMEN CLÍNICO NEUROLÓGICO**

Código N°

Lugar de Diligenciamiento: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

**DATOS GENERALES:**

Nombre: \_\_\_\_\_ Doc. Identificación: \_\_\_\_\_

Sexo: F \_\_\_ M \_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_ Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

Lugar de nacimiento: \_\_\_\_\_ Empresa: \_\_\_\_\_ Área

desempeño: \_\_\_\_\_ Residencia: Urbana: \_\_\_ Rural: \_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Nivel de escolaridad: A \_\_\_ P \_\_\_ S \_\_\_ T \_\_\_ U \_\_\_ Otro \_\_\_

**ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES:**

¿Es o ha sido fumador de cigarrillo, tabaco, pipa o cualquier otra sustancia? SI \_\_\_ NO \_\_\_

¿Es o ha sido consumidor de bebidas alcohólicas con frecuencia por lo menos semanal? SI \_\_\_

NO \_\_\_

Cuál?

---

SI \_\_\_ NO \_\_\_

¿Ha tenido que ser hospitalizado en alguna ocasión a consecuencia de una enfermedad o accidente? SI\_\_\_ NO\_\_\_Cuál?

---

¿Le ha sido realizada en alguna ocasión un tratamiento quirúrgico u ortopédico? SI\_\_\_ NO\_\_\_Cuál?

---

¿Le ha sido diagnosticada en alguna ocasión una enfermedad cardíaca o vascular? SI\_\_\_ NO\_\_\_  
Alteraciones neurológicas por exposición a Manganeso en trabajadores soldadores.

Le ha sido diagnosticada en alguna ocasión una enfermedad hepática? SI\_\_\_ NO\_\_\_ Alteraciones neurológicas por exposición a Manganeso en trabajadores soldadores.

¿Le ha sido diagnosticada a algún familiar una enfermedad cardíaca o vascular?

SI\_\_\_ NO\_\_\_

Cual \_\_\_\_\_

¿Le ha sido diagnosticada alguna enfermedad pulmonar o respiratoria relacionada con consumo de cigarrillo o tabaco?

SI\_\_\_ NO\_\_\_

Cual \_\_\_\_\_

¿Le ha sido diagnosticada en alguna ocasión una enfermedad mental o psicológica?

SI\_\_\_ NO\_\_\_

Cual \_\_\_\_\_

¿Ha estado recluido en algún hospital psiquiátrico o en una casa de reposo por alguna enfermedad mental?

SI\_\_\_ NO\_\_\_

Cual \_\_\_\_\_

¿Le ha sido diagnosticada a algún familiar una enfermedad mental o psicológica?

SI\_\_\_ NO\_\_\_

Cual \_\_\_\_\_

¿Le ha sido diagnosticada en alguna ocasión una enfermedad neurológica?

SI \_\_\_ NO \_\_\_

Cual \_\_\_\_\_

¿Recibe o ha recibido medicamentos formulados para el tratamiento de alguna enfermedad, por un periodo superior a un mes?

SI \_\_\_ NO \_\_\_

Cual \_\_\_\_\_

¿Ha presentado algún síntoma neurológico? ¿Cuál?

SI \_\_\_ NO \_\_\_

¿Cuál? \_\_\_\_\_

## EXAMEN CLÍNICO

CONSTANTES FISIOLÓGICAS Peso: \_\_\_\_\_ Kg Talla: \_\_\_\_\_

Índice de Masa Corporal: \_\_\_ Kg/m<sup>2</sup>

Presión Arterial: \_\_\_\_\_ Frecuencia Cardíaca: \_\_\_\_\_ Frecuencia Respiratoria: \_\_\_\_\_

## EXAMEN CARDIOVASCULAR

Cabeza y Cuello: Normal \_\_\_ Anormal \_\_\_

¿Presenta cianosis peribucal? SI \_\_\_ NO \_\_\_

Inspección Torácica: Normal \_\_\_ Anormal \_\_\_

Palpación y Percusión Torácica: Normal \_\_\_ Anormal \_\_\_

Auscultación Pulmonar: Normal\_\_\_\_ Anormal\_\_\_\_

---

Ritmo Cardíaco: Normal\_\_\_\_ Anormal\_\_\_\_

---

Timbre de Ruidos Cardíacos: Normal\_\_\_\_ Anormal\_\_\_\_

---

Soplos Cardíacos: Si\_\_\_\_ No\_\_\_\_

---

Sistema Vascul ar Periférico

Varices: Si\_\_\_\_ No\_\_\_\_

---

**Evaluación de pulsos periféricos:** Normal\_\_\_\_ Anormal\_\_\_\_

¿Hay cianosis ungueal?

SI\_\_\_\_ NO\_\_\_\_

¿Hay uñas en vidrio de reloj?

SI\_\_\_\_ NO\_\_\_\_

¿Hay alteración del llenado capilar?

SI\_\_\_\_ NO\_\_\_\_

Describe otros hallazgos de la exploración clínica cardiovascular: \_\_\_\_\_

---

**EVALUACIÓN NEUROLÓGICA Y OSTEOMUSCULAR:**

Examen de pares craneales: Normal\_\_\_\_ Anormal\_\_\_\_

---

Marcha: Normal \_\_\_\_ Anormal \_\_\_\_

---

Equilibrio: Normal \_\_\_\_ Anormal \_\_\_\_

---

Coordinación motora: Normal \_\_\_\_ Anormal \_\_\_\_

---

Nervios periféricos:

Evaluación motora: Normal \_\_\_\_ Anormal \_\_\_\_

---

Evaluación sensitiva: Normal \_\_\_\_ Anormal \_\_\_\_

---

Reflejos osteomusculares: Normales \_\_\_\_ Anormales \_\_\_\_

---

Temblor y movimientos anormales: Presente \_\_\_\_ Ausente \_\_\_\_

---

Arcos de movimiento articular: Normal \_\_\_\_ Anormal \_\_\_\_

---

Tono muscular: Normal \_\_\_\_ Anormal \_\_\_\_

---

Fuerza muscular: Normal \_\_\_\_ Anormal \_\_\_\_

---

Diámetros Miembros:

Brazo Derecho \_\_\_\_ cm

Brazo Izquierdo \_\_\_\_ cm

Antebrazo Derecho \_\_\_\_ cm

Antebrazo Izquierdo \_\_\_\_ cm

Muslo Derecho \_\_\_\_ cm

Muslo Izquierdo \_\_\_\_ cm

Pierna Derecha \_\_\_\_ cm

Pierna Izquierda \_\_\_\_ cm

Realizado por: \_\_\_\_\_

## BIBLIOGRAFÍA

1. Group I. Initial group 1.
2. Mcfarland ML, Dozier MC. Problemas del agua potable : El hierro y el manganeso.
3. El manganeso como factor positivo en la producción de papa ( *Solanum tuberosum* L .) y arveja ( *Pisum sativum* L .) en suelos del altiplano Cundiboyacense Manganese as a positive factor in the potato ( *Solanum tuberosum* L .) and pea. 2006;
4. Ramírez A V. Biomarcadores en monitoreo de exposición a metales pesados en metalurgia. An la Fac Med Lima - Univ Nac Mayor San Marcos. 2006;67(1):49–58.
5. Hauser RA, Zesiewicz TA, Rosemurgy AS, Martinez C, Olanow CW, Frcp C. Manganese Intoxication and Chronic Liver Fdure. 1994;(C):871–5.
6. Bueno-Brito C, Sánchez-Ramos A, Armenta-Solís A, González-Vera E. Contenido de plomo y manganeso en despachadores de gasolina. Bioquimia. 2005;30(2):41–6.
7. Balassa JJ. Essential trace metals in man: 1966;19:545–71.
8. Strause L, Saltman P, Glowacki J. Calcified Tissue International The Effect of Deficiencies of Manganese and Copper on Osteoinduction and on Resorption of Bone Particles in Rats. 1987;145–50.

9. Walter RM, Uriu-Hare JY, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW, et al. Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1991;14(11):1050–6.
10. Levy BS, Nassetta WJ. Neurologic Effects of Manganese in Humans: 1837;153–63.
11. Envenenamiento causado por la soldadura y el manganeso. 2003;2003.
12. Multi-element analysis of trace element levels in human autopsy tissues by using inductively coupled atomic emission spectrometry technique (ICP-AES). *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2017 Sep 19];16(1):15–25. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0946672X02800049>
13. Oikawa S, Hirokawa I, Tada-oikawa S, Furukawa A. Mechanism for manganese enhancement of dopamine-induced oxidative DNA damage and neuronal cell death. 2006;41:748–56.
14. Aschner JL, Aschner M. Nutritional aspects of manganese homeostasis. 2005;26:353–62.
15. Figueroa PR. a enfermedad del Parkinson y las sustancias químicas. 2014;
16. Plinio D. Manganeso y magnesio dos metales con el mismo nombre.
17. Rocha E. Ingeniería de Tratamiento y Acondicionamiento de Aguas. *Revista* [Internet]. 2010;Pág 1-22. Available from:

<http://www.oocities.org/edrochac/sanitaria/carbon6.pdf>

18. Ljung K, Vahter M. Review Time to Re-evaluate the Guideline Value for Manganese in Drinking Water ? 2007;115(11):1533–8.
19. Basicos C. El viento. 2010;
20. Mendoza M, Olivera P. Análisis comparativo de elementos tóxicos en tabaco mediante técnicas analíticas de fluorescencia de rayos X Comparative analysis of toxic elements in snuff by analytical techniques of X- ray fluorescence. 2013;13:31–5.
21. Crossgrove J, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure. NMR Biomed. 2004;17(8):544–53.
22. Ruggiero-Lopez 91, Lecomte D, Moinet M, Patereau G, Lagarde G, Wiernsperger N. Revista de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva. Eur J Pharmacol. 1999;376:17–22.
23. Co-chairpersons WDG, Human W. RDA Workshop : New Approaches , Endpoints and Paradigms for RDAs of Mineral Elements Deliberations and Evaluations of the Approaches , Endpoints and Paradigms for Manganese and Molybdenum Dietary Recommendations1 <sup>TM</sup> 2. 1996;2435–40.
24. Ono K, Komai K, Yamada M. Myoclonic involuntary movement associated with chronic manganese poisoning. 2002;199:93–6.
25. Niv Y, Rivlin-Etzion M. Parkinson's Disease: Fighting the Will? J Neurosci

[Internet]. 2007;27(44):11777–9. Available from:

<http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.4010-07.2007>

26. Baker MG, Simpson CD, Stover B, Checkoway H, Racette BA, Seixas NS. evidence. 2015;11(4):210–7.
27. Pahwa R, Factor S, Lyons KE, Ondo WG, Gronseth G, Bronte-Stewart H, et al. Practice parameter: Treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology [Internet]. 2006;66(7):983–95. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=2006333969>
28. Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W. Manganese : Recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. 2007;221:131–47.
29. Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, Tran TT, Beard JL, Crinella FM, et al. Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed cow ' s milk formula , soy formula , or soy formula with added manganese. 2005;27:615–27.
30. Finley JW. Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration 1 , 2. 1999;37–43.
31. Medical A. Manganese ( Mn ) Transport Across the Rat Blood-Brain Barrier :

- Saturable and Transferrin- dependent Transport Mechanisms. 1994;33:345–9.
32. Yokel RA, Crossgrove JS, Bukaveckas BL. Manganese Distribution Across the Blood – Brain Barrier II . Manganese Efflux From the Brain Does not Appear to be Carrier Mediated. 2003;24:15–22.
  33. Kelly DA. Liver Complications of Pediatric Parenteral Nutrition — Epidemiology. 1998;14(1):153–7.
  34. Agra S, Revista De La R, Gallega De Psiquiatría A, Gallega M-R, Psiquiatria D, Neurociencias Y. MONOGRAFICO REVISTA GALLEGA DE PSIQUIATRIA Y NEUROCIENCIAS Trastornos Psiquiátricos por Metales y Agentes Neurotóxicos Exógenos GALICIA 2001 NÚMERO MONOGRÁFICO. 2001;
  35. Ibarluzea J, José J, Porta M, Sunyer J, Ballester F. La biomonitorización de sustancias tóxicas en muestras biológicas de población general. Gac Sanit [Internet]. 2016;30:45–54. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.02.012>
  36. Erikson KM, Syversen T, Aschner JL, Aschner M. Interactions between excessive manganese exposures and dietary iron-deficiency in neurodegeneration. 2005;19:415–21.
  37. Crossgrove JS, Yokel RA. Manganese Distribution Across the Blood – Brain

Barrier III The Divalent Metal Transporter-1 is not the Major Mechanism Mediating Brain Manganese Uptake. 2004;25:451–60.

38. Mackenzie B, Hediger MA. SLC11 family of H<sup>+</sup>-coupled metal-ion transporters NRAMP1 and DMT1. 2004;571–9.
39. He L, Girijashanker K, Dalton TP, Reed J, Li H, Soleimani M, et al. ZIP8 , Member of the Solute-Carrier-39 ( SLC39 ) Metal- Transporter Family : Characterization of Transporter Properties. 2006;70(1):171–80.
40. Aschner M, Aschnert JL. Manganese Transport Across the Blood-Brain Barrier : Relationship to Iron Homeostasis. 1990;24:857–60.
41. Lechpammer M, Clegg MS, Muzar Z, Huebner PA. Pathology of Inherited Manganese Transporter Deficiency. 2014;1–5.
42. Knapp S. Biological Chemistry. 2013;(17):2.
43. Eisenberg J. Human Blood-Brain. 1987;36(9):892–5.
44. Suárez N, Suirez N, Eriksson H. Receptor - Mediated Endocytosis of a Manganese Complex of Transferrin into Neuroblastoma ( SHSY5Y ) Cells in Culture Receptor-Mediated Endocytosis of a Manganese Complex of Transferrin into Neuroblastoma ( SHSY 5Y ) Cells in Culture. 2016;(August 1993).
45. Martinez-finley EJ, Gavin CE, Aschner M, Gunter TE. Free Radical Biology and Medicine Manganese neurotoxicity and the role of reactive oxygen

species. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2013;1–11. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2013.01.032>

46. Murphy VA, Wadhvani KC, Smith QR, Rapoport SI. Saturable Transport of Manganese(II) Across the Rat Blood-Brain Barrier. 1990;948–54.
47. Fitsanakis VA, Piccola G, Aschner JL, Aschner M. Manganese transport by rat brain endothelial ( RBE4 ) cell-based transwell model in the presence of astrocyte conditioned media Manganese Transport by Rat Brain Endothelial ( RBE4 ) Cell-Based Transwell Model in the Presence of Astrocyte Conditioned Media. 2005;(July).
48. Rosakis A, Köster W. Divalent metal transport in the green microalga *Chlamydomonas reinhardtii* is mediated by a protein similar to prokaryotic Nramp homologues. *BioMetals*. 2005;18(1):107–20.
49. Reynaud AC. Requerimiento de micronutrientes y oligoelementos. *Simp Nutr en la gestación y Lact*. 2010;(4):161–70.
50. Xu S, Ying J, Jiang B, Guo W, Adachi T, Sharov V, et al. Detection of sequence-specific tyrosine nitration of manganese SOD and SERCA in cardiovascular disease and aging. 2006;2118:2220–7.
51. Dr. Jesús María Fernández Sánchez<sup>1</sup> DM del CV. Enfermedades orales, dentales y del pico más frecuentes en los reptiles. *Argos*. 2010;5(124):10.
52. Kunze FP, Hernandez JG. Degeneración Hepatocerebral Crónica Adquirida

Chronic Acquired Hepatocerebral Degeneration. 2011;10–4.

53. Erikson KM, Aschner M. Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. 2003;43(August 2002):475–80.
54. Garc T, Rau B, Go L, Jose A. Homeostasis of metals in the progression of Alzheimer ' s disease. 2014;
55. García JAO, Tortajada JF, Conesa AC, Castell JG. Neurotóxicos medioambientales ( y II ). Metales : efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. 2005;(y II):182–92.
56. Tellerias C L, Paris E. Impacto de los tóxicos en el neurodesarrollo. Rev Chil pediatría. 2008;79(1):55–63.
57. Pediatría H De, Juan P, Garrahan P. Conceptos actuales sobre fisiología y patología del hierro. 2010;
58. Romo MR. Superoxide Dismutase : a therapeutic candidate for oxidative stress.
59. Barrier B, Rabin O, Hegedus L, Bourre J, Smith QR. Rapid Brain Uptake of Manganese ( I1 ) Across the. 1992;
60. Lemberg A, Fernandez A. Artemisa. 2009;(April).
61. Cl C, Jim D, Cartier L. Encefalopatía hepática fulminante vinculada en la resonancia magnética in magnetic resonance. 2012;50(1):51–6.

62. Cano G, Bonilla E, Castro F, Albwytes M, Wwnsley JK. Intoxicación crónica con Manganeso : Cuantificación autorradiográfica de los receptores colinérgicos muscarínicos en el cerebro de ratón . 1992;33(2):69–79.
63. Livingstone A, Muscat J. compensation paid. :362–3.
64. Benavides XB, Mosquera E, Díaz F. Estudio Exploratorio li . Identificación de Nanopartículas en Procesos Industriales de Soldadura y de Minería  
EXPLORATORY STUDY II IDENTIFICATION OF NANOPARTICLES IN INDUSTRIAL PROCESSES WELDING AND MINING. 2016;28–36.
65. Shuqin K, Haishang D, Peiyi X, Wanda H. acid. 1992;66–9.
66. Manuscript A, Study F. NIH Public Access. 2014;48(6):644–9.