

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE PSICOLOGÍA

**FUNCIONES COGNITIVAS ASOCIADAS
A MANGANESO EN UNA POBLACIÓN
AMBIENTALMENTE EXPUESTA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LICENCIADO EN PSICOLOGÍA

PRESENTA

RODOLFO SOLÍS VIVANCO

Directora de tesis

Lic. Irma Zaldívar Martínez

Revisor

Lic. Hugo Sánchez Castillo

Jurado

Mtra. Verónica Alcalá Herrera

Dr. Felipe Cruz Pérez

Dra. Irma Yolanda del Río Portilla

México, D.F., 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Tutora externa de tesis Mtra. Yaneth Rodríguez Agudelo
Departamento de Psicología Experimental
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía
“Manuel Velasco Suárez”

Esta tesis forma parte del proyecto de investigación *Impacto en la salud del ecosistema por actividades antropogénicas en una cuenca manganesífera*, apoyado por el *International Development Research Centre (IDRC)* de Canadá.

EQUIPO DE TRABAJO

Instituto Nacional de Salud Pública

(INSP)

Dr. Horacio Riojas Rodríguez

Biól. Eva Sabido Pedraza

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

(INNNMVS)

Dr. Luis Camilo Ríos Castañeda

Mtra. Yaneth Rodríguez Agudelo

Dr. Sergio Montes López

Programa Universitario del Medio Ambiente, UNAM

(PUMA)

Dra. Irma Rosas Pérez

Instituto de Geología, UNAM

Dra. Christine Siebe Grabach

Concluir este ciclo representa el final de un camino en el que muchas personas me han acompañado, y cuya enseñanza, amistad y/o cariño fueron determinantes para seguir adelante, mis sinceros agradecimientos:

A la Mtra. Yaneth Rodríguez Agudelo, por permitirme ser parte del laboratorio de Psicología Experimental del INNN, apoyarme por completo para cerrar mi carrera y darme la oportunidad de probarme como investigador.

A la Mtra. Irma Zaldívar Martínez, por ser profesora, mentora y guía, por ponerme de frente a mi propio conocimiento y vocación, por su generosidad y por ser el primer paso a un camino lleno de posibilidades.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, lugar de apertura, expresión y conocimiento para mí y mis seres más queridos, por brindar tantas respuestas y promover tantas nuevas preguntas.

A los miembros del jurado, por las enseñanzas y aportaciones que enriquecieron este trabajo.

A todos los miembros del laboratorio de Psicología Experimental del INNN, por su amistad y por brindarme un lugar de trabajo entrañable.

A los neuropsicólogos Mireya Chávez y David Hernández, por su apoyo para el planteamiento teórico de este trabajo, y por su amistad.

A mi familia y mis amigos, por permitirme ver la vida con otros ojos y aprender más de ella.

A Martha, que da luz nueva al camino, por ser mi amiga y pareja, por enseñarme tanto sobre mí mismo y por estar ahí siempre.

A mis hermanas, Hilda y Adriana, por los buenos momentos y por vivir juntos los cambios que la vida va presentando, haciéndonos madurar.

*Una vez más, y como siempre, esta tesis va dedicada por completo a
mis mejores maestros:*

*A mi papá, por el apoyo genuino, la generosidad infinita y por una
educación sólida rodeada de seguridad y cariño. Recuerdo que
comencé a estudiar esta carrera gracias a tu apoyo, y te lo agradeceré
siempre, porque fue la mejor decisión.*

*A mi mamá, por impedir que dude, por creer en mí, por la honestidad y
por el cariño. Gracias por estar a mi lado, por darme los valores con
los que tú vives día a día y por enseñarme
que todas las posibilidades están en mí.*

Los amo

ÍNDICE

RESUMEN	7
I LAS FUNCIONES COGNITIVAS	8
DEFINICIONES Y PROPIEDADES	8
Funciones receptoras	10
Funciones de almacenamiento	11
Funciones de procesamiento	12
Funciones expresivas	12
FUNCIONES COGNITIVAS Y NEUROTOXICIDAD	14
II MANGANESO	19
ASPECTOS GENERALES	19
Fuentes de obtención	20
Naturales	20
Industriales y comerciales	21
Fuentes de exposición	21
Medio ambiente	21
Ambiente ocupacional	22
Límites de exposición	22
Límites ambientales	23
Límites ocupacionales	23
Poblaciones de alto riesgo	24
FARMACOCINÉTICA	24
Vías de administración	26
Absorción	27
Distribución	28
Concentraciones tisulares	29
Eliminación	29
III MANGANESO Y SISTEMA NERVIOSO	31
MECANISMOS DE TRANSPORTE	31
Barrera hematoencefálica	31
Vía olfatoria	32
ZONAS DE AFECTACIÓN	34
PATOGÉNESIS	34
ANTECEDENTES: NEUROTOXICIDAD DEL MANGANESO	35
Efectos neurológicos	36
Efectos neuropsiquiátricos	40
Efectos neuropsicológicos	42
IV METODOLOGÍA	48
OBJETIVO GENERAL	48
OBJETIVO PARTICULAR	48
HIPÓTESIS DE TRABAJO	48
DEFINICIÓN DE VARIABLES	48
Definición conceptual	48
Variables independientes	48
Variables dependientes	48
Definición operacional	49
Variables independientes	49
Variables dependientes	49
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	50

TIPO DE ESTUDIO	<i>50</i>
MUESTREO	<i>50</i>
MUESTRA Y DESCRIPCIÓN POBLACIONAL	<i>50</i>
INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN	
NEUROPSICOLÓGICA	<i>54</i>
PROCEDIMIENTO	<i>58</i>
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	<i>59</i>
V RESULTADOS	<i>61</i>
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS	<i>61</i>
NIVELES DE MANGANESO EN AIRE	<i>62</i>
NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE	<i>64</i>
REGRESIÓN LOGÍSTICA	<i>65</i>
VI DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	<i>68</i>
REFERENCIAS	<i>78</i>
ANEXO	<i>87</i>
MAPA DEL DISTRITO MANGANESÍFERO	<i>87</i>

RESUMEN

El manganeso (Mn) es un elemento traza esencial en todo ser vivo; es considerado un oligoelemento por su participación como cofactor de muchas enzimas en el organismo humano. Sin embargo, niveles elevados de este metal pueden producir daños importantes en el Sistema Nervioso Central (SNC), incluyendo un cuadro parecido a la Enfermedad de Parkinson.

La mayoría de las investigaciones realizadas en relación a intoxicación por Mn se han llevado a cabo en sujetos trabajadores de fuentes de exposición al metal, tales como plantas mineras o fundidoras. No existe mucha literatura acerca de los efectos en poblaciones no laborales ambientalmente expuestas, en las que el contacto con el metal se da en concentraciones más bajas, pero crónicas, o estudios que describan efectos cognitivos.

El objetivo de esta investigación fue estimar la asociación entre niveles de Mn y diversas funciones cognitivas en sujetos residentes de zonas cercanas a fuentes de contaminación medioambiental. El estudio se realizó en el distrito minero de Molango, en el estado de Hidalgo, en donde existen importantes yacimientos manganesíferos cuya prospección, extracción y beneficio se inició en 1960. El criterio de selección poblacional se llevó a cabo en función de datos censales del Instituto Nacional de Geografía e Informática, resultando una muestra de 288 sujetos (168 mujeres y 120 hombres), entre 20 y 87 años, con una edad promedio de 44 años.

Se tomaron mediciones de niveles de Mn en aire, para lo cual se colocaron monitores en siete comunidades con filtros de policarbonato que medían concentraciones de partículas suspendidas. Se tomaron muestras de sangre para determinar concentración de Mn, con un volumen de 40mL de sangre intravenosa. Para la evaluación cognitiva se aplicaron diferentes pruebas neuropsicológicas que exploraban funciones de atención, memoria, lenguaje y visoconstrucción, así como una prueba de rastreo cognitivo general y dos escalas para valorar depresión, una de ellas geriátrica.

Como análisis estadístico se llevó a cabo una regresión logística ajustada por edad, escolaridad y género. La mediana de concentración de Mn en aire para la muestra fue de $0.097 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (límite ambiental establecido: $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$). El 37% de los sujetos tuvieron niveles de Mn en sangre mayores a $10 \mu\text{g}/\text{L}$ (límite establecido). El Mn en aire se asoció como factor de riesgo sobre las ejecuciones de memoria en dígitos (OR=1.75, $p=0.043$), y el Mn en sangre como factor de riesgo sobre el estado cognitivo general (OR=1.17, $p=0.05$). La edad resultó como factor de riesgo significativo en la mayoría de las pruebas, y la escolaridad como factor de protección en todas las ejecuciones, excepto en las relacionadas con depresión.

Los resultados concuerdan con estudios realizados anteriormente, en los que se reportan alteraciones cognitivas, entre ellas en funciones de atención y concentración, en población expuesta. Este es el primer estudio llevado a cabo en México en población no ocupacionalmente expuesta al metal, en donde se encontraron niveles ambientales por encima de la norma aunados a alteraciones cognitivas. Se recomienda llevar a cabo un seguimiento de la población para prevenir la progresión de alteraciones neurológicas irreversibles.

LAS FUNCIONES COGNITIVAS

DEFINICIONES Y PROPIEDADES

La psicología define a la cognición como el conjunto de procesos por los que la información de los sentidos se transforma, reduce, elabora, guarda, recupera y utiliza (Neisser, 1976). Cada uno esos procesos, que cuenta con un correlato anatomo-funcional dinámico particular, actividad mental concreta y distintiva, y manifestaciones conductuales características, son llamados funciones cognitivas.

Lezak (2004) ubica a las funciones cognitivas como una dimensión conductual, junto con las emociones, relacionadas con el estado afectivo y la motivación; y las funciones ejecutivas, que consisten en aquellas capacidades que le permiten al sujeto llevar a cabo conductas planeadas, propositivas y autorreguladas.

Las funciones cognitivas no pueden ser localizadas en áreas particulares de la corteza, ya que son conceptualizadas como actividad mental compleja que está conformada por grupos de trabajo concertado del cerebro, en la que cada uno aporta una tarea particular. Este concepto de sistema funcional (Luria, 1974) o modular (Ellis y Young, 1988; Peña-Casanova, 1991) de las funciones cognitivas, tiene las siguientes características:

- 1) El sistema consiste en un trabajo conjunto unificado de muchos sectores cerebrales, no necesariamente cercanos.
- 2) Estos sectores cerebrales están relacionados funcionalmente durante la resolución de una tarea.
- 3) Cada sector lleva a cabo su tarea particular, si bien el sistema funcional nunca manifiesta sus componentes.
- 4) La presencia de una tarea constante (invariable) ejecutada por mecanismos variables (variantes) puede llevar el proceso a un resultado constante (invariable).

Las funciones cognitivas sólo pueden ser ubicadas a partir de una localización dinámica, por lo que el daño a algún sector o eslabón cerebral ocasiona un tipo específico de trastorno en estos procesos complejos (Luria, 1974; Carrión, 1995).

Para que las funciones cognitivas puedan ser llevadas a cabo con eficacia, es necesario que ciertos procesos de regulación e interacción del organismo con el entorno estén presentes. Estos procesos son la conciencia y la atención (Lezak, 2004).

La *conciencia*, entendida como el darse cuenta del entorno y de sí mismo (Lezak, 2004), implica un estado de activación que permite la adecuada ejecución de tareas y la respuesta a los estímulos, y puede ir de un estado de alerta total, hasta un estado de coma, pasando por somnolencia o estupor.

La *atención* es la capacidad de dar selectividad y dirección al funcionamiento mental (Luria, 1974). Se trata de un proceso independiente de cada una de las funciones mentales, por lo que no es emergente de ninguna de ellas (Gazzaniga, 1987). Además se caracteriza por un aspecto “automático”, por un lado, que se encarga de la vigilia y el “tono” cortical (Luria, 1974), y que es atribuido al sistema reticular ascendente (SRA); y un aspecto voluntario, o de atención selectiva, que es la capacidad de enfocarse en ciertos estímulos relevantes, inhibiendo la distracción de los que no lo son. Esta capacidad es mayormente atribuida a la corteza cerebral (Lezak, 2004).

Si bien estos procesos reguladores no cuentan con un producto conductual particular, es necesario que sean evaluadas en el contexto clínico, por representar variables importantes del funcionamiento cognitivo, además de ser muy vulnerables al daño cerebral (Lezak, 2004).

Las funciones cognitivas, igual que el funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC), pueden ser clasificadas dentro de un marco conceptual del modelo de procesamiento de información, es decir, de entrada, almacenamiento, procesamiento y salida de ésta. (Peña-Casanova, 1991; Lezak, 2004).

Funciones receptoras

Estas funciones están relacionadas con la capacidad de adquirir, seleccionar, clasificar e integrar la información. Dentro de esta clasificación se incluye a la *sensación*, que consiste en el primer contacto entre el organismo y el entorno (Coren y cols., 2001), y que inicia el proceso de análisis y codificación de la información, por lo que es unimodal, es decir, procesa información de cada uno de los sentidos. La alteración de esta función da lugar a alteraciones sensoriales primarias, en las que hay una pobre o nula entrada de información.

La *percepción*, por su parte, implica la integración del conjunto de sensaciones (Coren y cols., 2001), así como su filtrado o inhibición por parte de la atención y la conciencia (Lezak, 2004). La alteración de la percepción puede dar lugar a las llamadas agnosias, es decir, problemas de reconocimiento, advertencia e integración de los estímulos.

Funciones de almacenamiento

Implican a la *memoria* y el *aprendizaje*, que permiten el mantenimiento de la información luego de que ésta ha sido retirada (Sokolov, 1970). La memoria implica la interacción e integración de muchos sistemas mnésicos diferentes (Rains, 2004), y se le puede clasificar de acuerdo a lo que es recordado, la duración de la información mantenida y sus etapas. En cuanto a lo que es recordado se reconoce a la memoria episódica, que implica experiencias

personales particulares; y memoria semántica, es decir, aquella relacionada con conocimientos generales no unida conscientemente a experiencias personales. En lo referente al contenido también se han definido a la memoria explícita y la memoria implícita. La primera se refiere a la representación consciente de los eventos pasados, e incluye a la memoria semántica y a la episódica. La memoria implícita, no consciente, incluye al aprendizaje no asociativo, el condicionamiento clásico y la memoria de procedimiento.

En cuanto a la duración de la información mantenida, se reconoce a la memoria a corto plazo, relacionada con la evocación de la información a los pocos segundos de haber sido presentada (Ostrosky-Solís y cols., 1999), y a la memoria a largo plazo, que puede retener gran cantidad de información tanto tiempo como una vida (Rains, 2004), y que sienta las bases para el aprendizaje, implicando mecanismos a nivel celular y químico (Lezak, 2004).

La memoria cuenta con diferentes etapas, que pueden ser clasificadas en tres fases secuenciales: registro/codificación, consolidación/almacenamiento, y recuperación. El establecimiento de cada uno de los sistemas de memoria fue profundizado y extendido gracias al estudio de sujetos con daño cerebral (Rains, 2004). El daño a cada uno de los sistemas genera un cuadro patológico distinto, que puede ir desde una interrupción temporal del registro de información, hasta la presencia de amnesia, pudiendo esta última ser retrógrada, es decir, incapacidad para recordar eventos anteriores al compromiso de la función cerebral; o anterógrada, incapacidad para recordar eventos posteriores a éste.

Funciones de procesamiento

Relacionadas principalmente con el *pensamiento* (la capacidad para unir dos o más unidades de información), estas funciones incluyen los procesos de categorización, abstracción, simbolización, etc. Implican el procesamiento

complejo, por lo que conforman a las funciones cognitivas superiores (Lezak, 2004). El razonamiento, el juicio, la formación de conceptos y la solución de problemas también están incluidos en esta categoría.

El procesamiento superior es categorizado dependiendo del tipo de información a manipular (verbal, numérica, etc.), y el nivel de complejidad está dado por el grado de abstracción en los conceptos manejados (Lezak, 2004).

Las funciones cognitivas superiores tienden a ser vulnerables ante el daño cerebral difuso, aún cuando las funciones de recepción, almacenamiento y expresivas estén en buen estado, quizá por el hecho de que el pensamiento no cuenta con ningún sistema neuroanatómico particular (Luria, 1974). Por otra parte, el pensamiento tiende a ser especialmente afectado ante alteraciones del lenguaje, ya que las indicaciones de llevar a cabo ciertas tareas son verbales. El procesamiento ideativo también puede ser comprometido, aún cuando éste no implique contenido verbal (Lezak, 2004, Luria, 1974).

Funciones expresivas

Incluyen a todos los medios por los que la información es comunicada, o se actúa con base en ella. El lenguaje, el dibujo, la escritura, los gestos y los movimientos voluntarios están incluidos en esta categoría, ya que representan a la conducta observable, y a partir de la cual se infiere la actividad mental (Lezak, 2004).

El *lenguaje* se refiere a la integración de habilidades sensoriomotoras, asociaciones simbólicas y patrones sintácticos adquiridos por hábito, que dan lugar a la comunicación (Kaplan, 1979). Es un proceso que, se cree, es único en el ser humano, y por lo tanto está ampliamente relacionado con los procesos cerebrales más complejos. La alteración del lenguaje por daño cerebral da lugar a las afasias, definidas como la alteración o pérdida del lenguaje caracterizada por

errores en la producción, comprensión y denominación de las palabras (Kertesz, 1979). Los trastornos del lenguaje se asocian a áreas del cerebro particulares, así como a fibras de conexión entre ellas (Rains, 2004).

El *movimiento voluntario* comprende a aquellos comportamientos que, sin ser automáticos o reflejos, son respuestas complejas del organismo ante las variables externas o internas, y que son el resultado de decisiones o planes (Rains, 2004). Las alteraciones del movimiento voluntario son conocidas como apraxias, y comprenden el deterioro de actos aprendidos previamente, no debido a incapacidad sensoriomotora, ni a la incompreensión de los componentes del acto. Además, en las apraxias los actos aprendidos pueden darse, aunque de forma no consciente (Lezak, 2004). Las alteraciones del acto voluntario pueden darse en cualquier fase de éste, es decir, inicio, posicionamiento, mantenimiento, coordinación y/o secuencia.

Finalmente, las *habilidades visoconstructivas* se refieren a la integración de procesos visuales de tiempo y espacio, así como motores, que permite la ejecución de actos planeados y específicos. Las alteraciones de estas habilidades suelen presentarse más comúnmente en casos de daño al hemisferio cerebral no dominante para el lenguaje, así como en defectos de percepción espacial (Lezak, 2004). Además, dado que la integración de estas funciones implican la coordinación de áreas occipitales, parietales y frontales, su evaluación puede dar información importante, aún en caso de daño leve (Ostrosky-Solís y cols., 1999).

El estudio de las funciones cognitivas, especialmente cuando existe un compromiso de ellas por daño cerebral, corresponde a la neuropsicología, que se define como la rama de las neurociencias que se ocupa de estudiar las funciones corticales superiores en estrecha relación con las estructuras nerviosas, y para ello se basa en el análisis de las alteraciones cognitivo-comportamentales que se producen como consecuencia del daño cerebral (Quintanar, 1993).

La neuropsicología realiza una evaluación comprehensiva en las áreas cognitiva, adaptativa y emocional que refleja la normalidad o anormalidad del funcionamiento cerebral (Carrión, 1995). Así, la valoración neuropsicológica se vuelve necesaria para el análisis y examen neurológico, ya que éste no cubre las lesiones en zonas corticales superiores que involucran actividad psicológica compleja.

Además, la evaluación neuropsicológica permite conocer los avances o el grado de recuperación funcional, así como los déficits que persisten, o el grado de deterioro con el paso del tiempo. Finalmente, la evaluación neuropsicológica puede detectar alteraciones cognitivas en niveles tempranos de deterioro aún cuando no exista un cuadro neurológico específico (Carrión, 1995).

FUNCIONES COGNITIVAS Y NEUROTOXICIDAD

Se le llama neurotoxicidad a la capacidad de inducir efectos adversos en el SNC, los nervios periféricos o los órganos de los sentidos. Se considera que una sustancia o producto químico es neurotóxico cuando provoca un patrón constante de disfunción neural o cambios en la química o la estructura del SNC (Mergler, 2001).

La neurotoxicidad suele manifestarse como un continuo de síntomas y efectos que dependen de la naturaleza del producto químico, de la dosis, de la duración de la exposición y de las características del individuo expuesto. La exposición a sustancias químicas neurotóxicas de corta duración o a dosis bajas pueden causar síntomas subjetivos como cefaleas y mareos, pero el efecto suele ser reversible. Sin embargo, a medida que aumenta la dosis o la exposición pueden aparecer alteraciones neurológicas, que eventualmente se vuelven irreversibles (Mergler, 2001).

Hasta la fecha, se ha estudiado poco acerca de las propiedades neurotóxicas de los casi 100,000 productos químicos comercializados en EUA (Mergler, 2001), de los cuales se sospecha que más de 750 son neurotóxicos. En la actualidad se conoce bien el mecanismo de acción de neurotoxinas y productos farmacológicos, sin embargo, con algunas excepciones, como el caso del plomo (Pb), la base molecular de la toxicidad de la gran mayoría de los agentes ambientales y neurotóxicos se desconoce (Mergler, 2001).

La exposición a sustancias neurotóxicas puede producir efectos inmediatos (agudos) o a largo plazo (crónicos). En ambos casos, los efectos pueden ser reversibles y desaparecer con el paso del tiempo tras la reducción o el cese de la exposición, u originar una lesión permanente e irreversible. La gravedad del deterioro agudo y crónico del SNC dependerá de la dosis de la exposición, referida tanto a la cantidad como a la duración (Mergler, 2001). Como en el caso del alcohol y las drogas, muchas sustancias neurotóxicas pueden ser inicialmente excitantes a nivel conductual, produciendo sensaciones de bienestar o euforia, sin embargo, a medida que aumenta la dosis, ya sea en cantidad o en tiempo, estas mismas neurotoxinas producirán un efecto de deterioro sobre el SNC.

La interferencia continua con los procesos moleculares y celulares producida por los agentes tóxicos hace que se presenten alteraciones, tanto neurofisiológicas como psicológicas, que inicialmente pueden pasar inadvertidas. Sin embargo, los síntomas inespecíficos progresan, terminando en un síndrome clínico evidente (Mergler, 2001) (Figura 1.1).

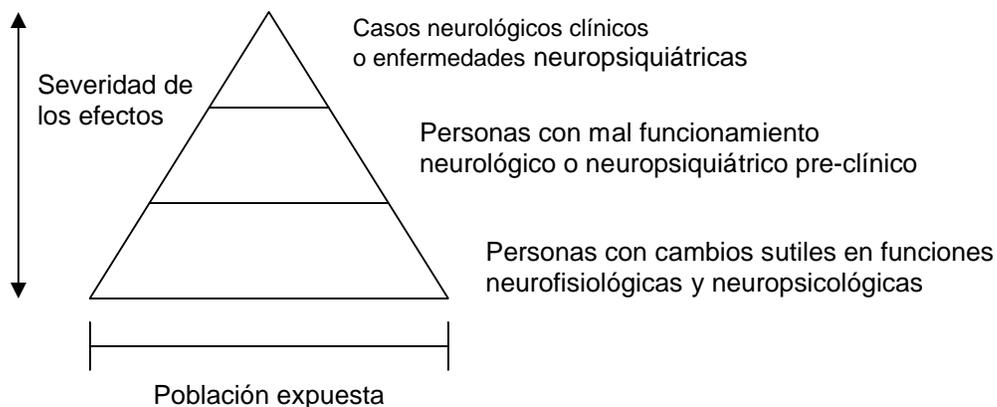


Figura 1.1. Severidad de efectos neurotóxicos en relación con la población en riesgo (tomada de Mergler, 2001).

La figura 1.2 (tomada de Mergler, 2001) muestra el deterioro continuado de la salud asociado a la exposición a sustancias neurotóxicas. En el proceso de deterioro por neurotoxicidad influyen otros factores como el lugar de trabajo, el estado de salud, la sensibilidad de cada persona y el estilo de vida, especialmente el consumo de alcohol y drogas. Las alteraciones por exposición a sustancias neurotóxicas pueden pasar inadvertidas también para el médico a nivel del paciente individual, pero se pueden medir a nivel de grupos.

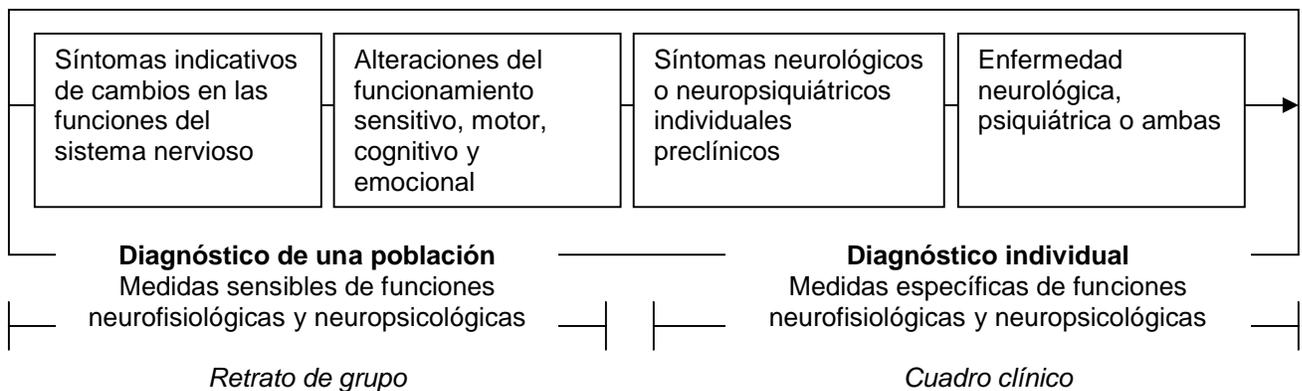


Figura 1.2. Progreso del deterioro por neurotoxicidad, desde la aparición de las primeras alteraciones hasta el desarrollo de una enfermedad neurológica.

Ya que las primeras manifestaciones de las alteraciones en el sistema nervioso de personas expuestas a agentes neurotóxicos pueden ser inespecíficas, es importante llevar a cabo investigación preventiva, tanto para detectar dichas alteraciones subclínicas, como para evitar que el grado de deterioro aumente.

Los avances durante los últimos 50 años en la neuropsicología y en la psicofisiología han contribuido en forma importante a la capacidad para detectar

cambios en el sistema nervioso a través de pruebas que exploren el estado cognitivo, afectivo y por lo tanto conductual (van Wendel y cols., 2000) producidos por el contacto con sustancias de tipo industrial, de la agricultura o farmacéutico. De acuerdo con Peper (1999), de esto se encarga la “toxicología neuropsicológica”. La valoración neuropsicológica en estudios de toxicidad puede proveer un marco conceptual y metodológico para la evaluación de alteraciones cognitivas consecuentes por exposición a sustancias, así como una vía para interpretar las quejas subjetivas y los problemas psicosociales de los sujetos expuestos. Además, y como se dijo antes, la valoración neuropsicológica permite detectar sintomatología incipiente o inicial que no corresponde aún a un cuadro clínico establecido. Esto representa un punto esencial para la toxicología y la epidemiología, ya que entre sus objetivos se encuentra la estimación del daño potencial de ciertas sustancias para el organismo (Mergler, 2001). La valoración neuropsicológica representa un recurso informativo esencial en el manejo de riesgos a nivel individual y social (Peper, 1999).

Los síntomas de daño por toxicidad pueden ser de diversos tipos, dependiendo del mecanismo neurotóxico del agente, la duración de la exposición, y la susceptibilidad individual. De acuerdo con esto, Peper (1999) recomienda una integración de pruebas de acuerdo a los resultados obtenidos en estudios previos, en los que éstas hayan demostrado sensibilidad al efecto del agente en cuestión.

En la batería resultante, el examinador debe procurar una integración de las diversas funciones cognitivas. Entre las funciones a evaluar por exposición a agentes tóxicos, Peper (1999) recomienda la exploración de la atención, la memoria verbal y no verbal, la visoconstrucción, el aprendizaje y la valoración de la personalidad y el estado afectivo. Además, es importante tomar en cuenta: variables sociodemográficas como edad y escolaridad, así como ocupación; variables confusoras internas, como enfermedades neurológicas y psiquiátricas, y variables confusoras externas, como la utilización de alcohol y tabaco.

Finalmente, los resultados de las valoraciones neuropsicológicas pueden ser valiosas para la legislación de límites de exposición, así como de higiene industrial, que permitan la prevención de daño sobre la salud de las poblaciones en riesgo.

II

MANGANESO

ASPECTOS GENERALES

El manganeso (Mn) es el 12° elemento más abundante presente en la corteza terrestre y se distribuye en suelos, sedimentos, rocas, agua y materiales biológicos. Se encuentra en el organismo en bajas concentraciones, por lo que es considerado un elemento traza esencial. Se conocen once estados de oxidación del Mn, de -3 a $+7$ (USEPA, 1997). Se trata de un elemento químico perteneciente al grupo de los metales de transición, de color blanco grisáceo, alto grado de dureza y naturaleza quebradiza.

Las formas más comunes en las que el Mn se presenta son la pirusita (MnO_2), la bromita ($3\text{Mn}_2\text{O}_3$), la hausmanita (Mn_3O_4), el ferromanganeso, el silicomanganeso y el Mn orgánico (ATSDR, 2000).

El uso principal del Mn es la formación de aleaciones de hierro (Fe), obtenidas mediante el tratamiento de pirusita en altos hornos con Fe y carbono (C). Las aleaciones utilizadas para fabricar aceros son las más importantes. En pequeñas cantidades, el Mn se añade al acero como desoxidante, y en grandes cantidades se emplea para formar una aleación muy resistente al desgaste.

Entre las aleaciones no ferrosas de Mn se encuentran el bronce de Mn (compuesto de Mn, cobre (Cu), estaño (Sn) y zinc (Zn)), resistente a la corrosión del agua del mar, y que se utiliza en la fabricación de hélices de barcos y torpedos; y la manganina (compuesta de Mn, Cu y níquel (Ni)), usada en forma de cables para mediciones eléctricas de alta precisión, dado que su conductividad eléctrica apenas varía con la temperatura.

Otras formas de combinación de Mn con utilidad industrial son el dióxido de Mn ($MnSO_4$), que se utiliza en tintes para el algodón, el permanganato de sodio ($NaMnO_4$) y el permanganato de potasio ($KMnO_4$) que se emplean como oxidantes y desinfectantes.

Otra utilización es en la medicina a modo de permanganato de potasio como bactericida; como fungicida en cereales, viñedos y frutales; y finalmente, como suplemento alimenticio para animales, fertilizante, colorante, limpiador de metales, como conservador de flores y frutas, lubricante, electrolíticos, anticorrosivos y en organometálicos (Keenan, 1997). La Tabla 2.1 muestra las propiedades fisicoquímicas del Mn.

Tabla 2.1. Propiedades fisicoquímicas del Mn (USEPA, 1997)

Manganeso	
Peso Molecular	54.94
Peso atómico	25
Punto de Ebullición	1,962 °C
Punto de Fusión	1,244 °C
Solubilidad en agua	Insoluble
Otras solubilidades	Se disuelve en ácidos minerales. Es soluble en soluciones acuosas de bicarbonato de sodio o potasio. Aumenta la solubilidad en medio ácido (fertilizantes)
Presión de Vapor (mm/Hg)	0 mmHg
Densidad de Vapor	7.47 a 6.28
Gravedad Específica	7.20 (metal)
Apariencia	Metal grisáceo, ennegrecido cuando se oxida
Estado físico	Sólido
Vida Media (aire)	Días

Fuentes de obtención

Naturales

El Mn se encuentra en el 0.085% de la corteza terrestre, y es el cuarto metal más

utilizado mundialmente (8 millones de toneladas), después del Fe, el aluminio (Al) y el Cu. No se encuentra de forma pura. Existen 300 depósitos de Mn en el mundo, con más de 44% del metal, y existen documentados 400-500 millones de toneladas, principalmente en Australia, Brasil, Gabón y Sudáfrica. México se encuentra entre los cinco primeros productores del mundo, en donde es usado principalmente para consumo interno, y una menor parte es exportado en nódulos (Riojas-Rodríguez, 2004).

Industriales y Comerciales

Las fuentes industriales de obtención de Mn son la minería y el procesamiento de metales. Sus mecanismos incluyen vaporización, reacción química, proceso mecánico, emisiones de metales almacenados y el transporte. La producción mundial de Mn se ha incrementado conforme la industrialización, de 1 millón de toneladas en 1950 a 24 millones de toneladas en 1980 (ATSDR, 2000).

Fuentes de exposición

El Mn puede representar un contaminante importante por su presencia en el aire, tanto por fuentes naturales como por su utilización en la minería y la industria. De ahí la importancia de su estudio para la salud pública y ocupacional (ATSDR, 2000).

Medio ambiente

La concentración natural de Mn en el aire es baja, entre 0.004 y 0.030 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. El Mn en el aire se asocia con otras partículas originando una masa de diámetro promedio de 2.5 μm , con gran poder de dispersión.

Los niveles de Mn en agua de océano suelen ser bajos y estables, a diferencia de los niveles en ríos y en agua potable, en los que la variación se da en función de las características geográficas, y de la contaminación del aire y del suelo. En los

ríos se han reportado concentraciones que varían entre 0.02 µg/l y 530 µg/l. En los océanos el promedio de Mn encontrado oscila entre 1 y 6 µg/l. Se ha reportado que cantidades superiores a las señaladas son causadas por la contaminación industrial (ATSDR, 2000).

El Mn se encuentra en el suelo en concentraciones que van de 500 hasta 900 mg/kg, dependiendo de la localización geográfica, las actividades mineras y la contaminación medioambiental.

Ambiente ocupacional

El ambiente ocupacional suele ser la principal fuente de contaminación ambiental. Las zonas mineras son las que se han reportado con mayores niveles de Mn en aire, elevando las concentraciones de Mn hasta 0.3 µg/m³ (ATSDR, 2000). En el caso de la industria, se menciona que aquellas actividades relacionadas con aleaciones de bronce, Ni, Cu y Al, cerámica, desinfectantes, electrodos, fertilizantes y pilas son de especial riesgo. La agricultura puede ser considerada como actividad de riesgo, por la utilización del Mn en fertilizantes y fungicidas.

Limites de exposición

Los límites para la exposición a Mn se han establecido a partir de las diferentes fuentes de exposición y la suma total de las cantidades con que cada una de éstas contribuye de manera efectiva a la cantidad que ingresa y se absorbe en el organismo (ATSDR, 2000). Sin embargo, no se han podido establecer límites precisos de exposición al Mn, debido a que es un mineral esencial, a las diferentes formas de medirlo, y a los niveles y criterios sanitarios utilizados por los diferentes países (Peters y cols., 2003).

Límites ambientales

Los límites ambientales establecidos se han propuesto de acuerdo con las concentraciones verificadas en diversas zonas geográficas en donde no se han detectado efectos adversos a la salud de la población expuesta. Los límites ambientales aún necesitan de constantes evaluaciones, a diferencia de los límites en ambientes ocupacionales (ATSDR, 2000).

Límites ocupacionales

El establecimiento de un valor límite para el aire en ambientes ocupacionales no implica que con concentraciones por debajo de este valor no se produzcan efectos adversos a la salud, sino que dicho valor debe considerarse como guía o referencia para proteger a los trabajadores expuestos. La OMS (1981) establece como límite de Mn para partículas respirables un TWA (*Time-weighted average*, por sus siglas en inglés, concentración promedio ponderada) de $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

La tabla 2.2 muestra los valores límite de concentración de Mn establecidos para el ambiente.

Tabla 2.2. Valores límite establecidos para el Mn en el ambiente general.

Criterio	Valor
Aire de regiones no contaminadas	$0.02-0.03 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Aire de regiones contaminadas	$0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$
Agua de océanos	$0.2 \mu\text{g}/\text{l}$
Agua potable	Se acepta como tolerable hasta $0.1 \text{ mg}/\text{l}$ (OMS)
Suelo	$500-900 \text{ mg}/\text{kg}$
Alimentos (de acuerdo con la ingesta diaria estimada)	$3-7 \text{ mg}/\text{día}$ (Los requerimientos diarios para las funciones fisiológicas normales se estiman en $3-5 \text{ mg}$).

Poblaciones de alto riesgo

Las poblaciones de alto riesgo son aquellas en donde es mayor la probabilidad de que existan exposiciones a niveles altos del metal, o que los efectos de la

intoxicación sean más evidentes que en el resto de la población. Entre los grupos en riesgo se mencionan:

- a) Niños (Riojas-Rodríguez, 2004).
- b) Trabajadores de minas e industrias donde haya Mn (Mergler y cols., 1994).
- c) Personas oriundas o residentes de regiones donde haya contaminación del ambiente por Mn (Mergler y cols., 1994).
- d) Pobladores de regiones donde exista minería de Mn (ATSDR, 2000).
- e) Pobladores de regiones urbanas con alto nivel de industrialización (ATSDR, 2000).
- f) Personas con enfermedades crónicas, ya sean pulmonares o del SNC (ATSDR, 2000).
- g) Poblaciones con deficiencias nutricionales (ATSDR, 2000).
- h) Personas con antecedentes de asma y alergias (Olanow, 1997).
- i) Personas alcohólicas y con daño hepático (Alves y cols., 1997; Hauser y cols., 1996).
- j) Ancianos, por la propia degeneración neuronal (William-Johnson, 1997).

FARMACOCINÉTICA

El Mn es un metal esencial para la vida, ya que participa activamente en reacciones enzimáticas importantes para el funcionamiento celular; en específico, actúa como cofactor en las enzimas superóxido dismutasa (SOD), piruvato carboxilasa (PC) y glutamina sintetasa, entre otras (Prohaska, 1987).

La deficiencia de Mn en el ser humano causa alteraciones en el crecimiento, anomalías del esqueleto, deficiencias reproductivas y múltiples problemas del metabolismo (Keen, 1995). Otros efectos relacionados con la deficiencia de Mn son reducción de tiempo de coagulación, dermatitis, cambios en el color del cabello y bajos niveles de colesterol (ATSDR, 2000).

Las principales alteraciones provocadas por la pérdida de la homeostasis del Mn se encuentran a nivel del SNC, por lo que los esfuerzos por caracterizar los mecanismos de absorción, distribución, acumulación y eliminación del metal no sólo se enfocan a todo el organismo, sino también a su tránsito por el Sistema Nervioso (SN) (Keen, 1995).

Andersen y cols. (1999) establecen un modelo farmacocinético del Mn de acuerdo a lo que se sabe hasta el momento derivado de las investigaciones con animales y seres humanos, tanto a nivel nutricional, como tóxico. La Figura 2.1 muestra este modelo, y se explica a continuación.

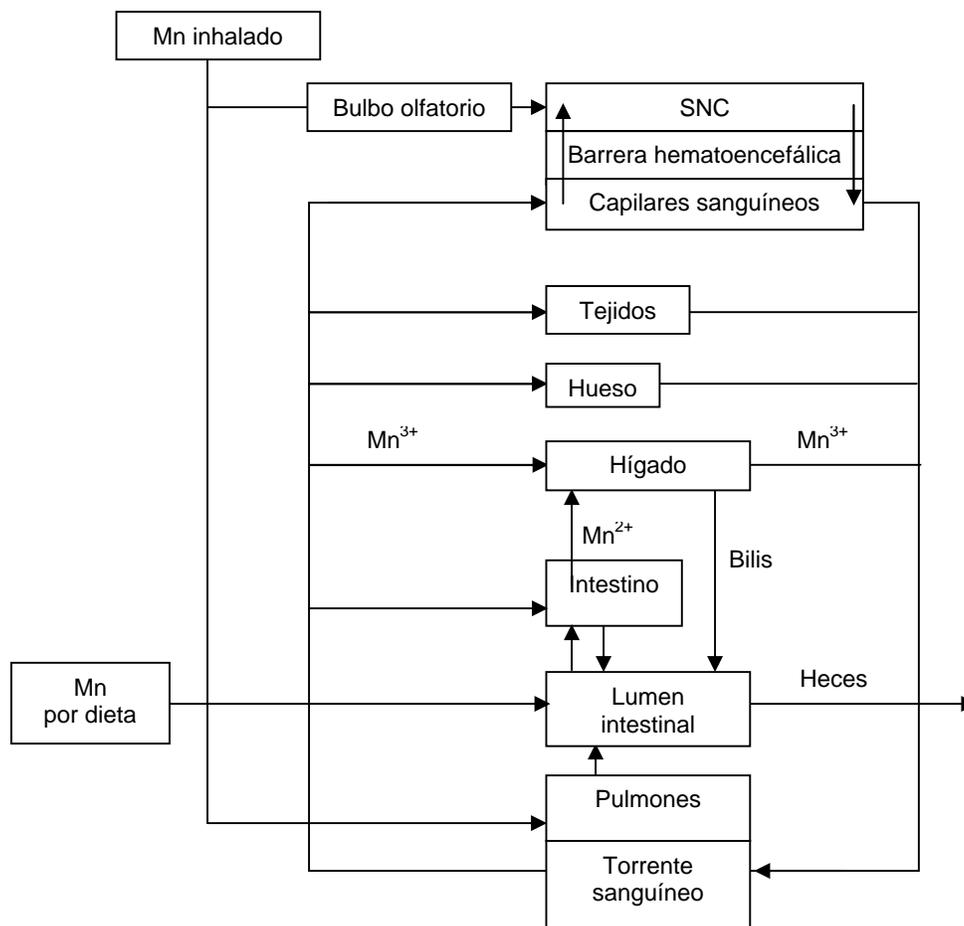


Figura 2.1 Ruta farmacocinética del Mn. Las dos vías principales de administración del metal son por vía oral e inhalada, y su absorción se presenta en intestino y pulmones, respectivamente. El hígado representa un buen regulador del Mn en el organismo, en donde el metal puede pasar de

su forma 2+ a 3+, para ser distribuido al resto de los tejidos. El Mn inhalado puede ingresar a SNC a través del bulbo olfatorio, lo que representa un mecanismo de transporte importante en cuanto a riesgo por neurotoxicidad.

Vías de administración

La principal vía fisiológica de ingreso del Mn al organismo es la vía oral. Se ha reportado que la cantidad de Mn necesaria y segura para mantener el balance del metal en el ser humano es de 2 a 5 mg/día en la dieta (Greger y cols., 1990), aunque la cantidad absorbida por intestino puede ser muy variable (Freeland-Graves y cols., 1988). Los cereales, las nueces, el arroz, las papas y el té son alimentos responsables de una aportación importante de Mn en la cantidad de ingesta diaria. Las cantidades de Mn en alimentos pueden variar de 0.1 mg/kg hasta 30-35 mg/kg.

La inhalación es la segunda vía en importancia, especialmente por representar el mecanismo de entrada de mayor riesgo para el organismo, particularmente para el SNC (Andersen y cols., 1999; Pramod y cols., 1999).

En estudios experimentales, y con el fin de indagar el perfil farmacocinético del Mn, así como su vida media, se utiliza también la vía intravenosa (Cotizas y cols., 1968). En el contexto clínico, la administración puede ser de tipo parenteral (Alves y cols., 1997).

Absorción

Los mecanismos de absorción del Mn en el organismo dependen directamente de la vía de administración. Así, por vía oral el Mn es absorbido en intestino, y por vía inhalada a través de los pulmones (Pramod y cols., 1999). La acción conjugada del intestino y del hígado regulan la absorción del Mn, aumentándola cuando

existe deficiencia en la dieta, y disminuyéndola cuando los niveles son altos (Andersen y cols., 1999). El Mn también puede ingresar al SNC a través del bulbo olfatorio, aunque en este caso no se conocen mecanismos protectores para el organismo, como se verá más adelante.

La velocidad de absorción del Mn inhalado depende del tamaño de partícula en la que está contenido el metal. Tanto *in vivo* como *in vitro* se ha reportado que las partículas más pequeñas producen mayor toxicidad celular, debido a que la solubilización de su contenido es más eficiente (Lison y cols., 1997).

Uno de los factores que intervienen en la absorción del Mn, en el caso de la vía oral, es la interacción que tiene el metal con el Fe. Cuando el Fe es deficiente, como en el caso de la anemia, la absorción de Mn se ve aumentada (Mena y cols., 1969). Inicialmente se postuló que esta interacción se da a nivel del transporte del metal en el intestino (Johnson y cols., 1982), aunque la explicación con mayor evidencia (Davidsson y cols., 1989) considera que la interacción se da por medio de la transferrina (la principal enzima transportadora de Fe en el organismo) en el hígado. El exceso de Mn impide la regeneración de hemoglobina por absorción reducida de Fe. La absorción de Mn es reducida por la acción de calcio (Ca) y fósforo (P). Por su parte, las formas organometálicas del Mn se absorben más fácilmente que las formas inorgánicas (Davis, 1998).

Distribución

La distribución de Mn en el organismo se debe a dos sistemas que transportan al Mn en dos estados de oxidación diferentes, y que son los que se encuentran más en el organismo (Pramod y cols., 1999). En su forma Mn^{2+} el metal se une generalmente a las α -2-macroglobulinas de la circulación (Aschner, 1997), y en su estado Mn^{3+} es transportado por la transferrina. El Mn^{3+} unido a transferrina es el sistema más importante para la distribución de Mn a los tejidos a través de la

circulación (Gibbons y cols., 1976). El acoplamiento de Mn a la transferrina se lleva a cabo en el hígado, el cual parece jugar un papel importante en la biodisponibilidad y excreción del metal, ya que es en este órgano en donde se elimina la mayor parte por vía biliar, y es en las células hepáticas donde el Mn puede cambiar de estado de oxidación de Mn^{2+} a Mn^{3+} para su distribución en una reacción catalizada por la ceruloplasmina (Aschner, 1997; Davidsson y cols., 1989).

Se sugiere que la permanencia del Mn en el organismo está determinada de forma inversamente proporcional por la concentración de ferritina, lo que concuerda con el antagonismo fisiológico presentado entre el Mn y el Fe.

Concentraciones Tisulares

En la Tabla 2.3 se presentan las concentraciones tisulares reportadas para Mn en $\mu\text{g/g}$ de tejido (Underwood y cols., 1977):

Tabla 2.3. Concentraciones tisulares de Mn reportadas en condiciones normales

Tejido	Concentración ($\mu\text{g/g}$)
Hueso	3.3
Hígado	1.68
Riñón	0.93
Páncreas	1.21
Cerebro	0.34
Gónadas	0.19
Músculo	0.09

El hueso contiene alrededor del 45% del metal, y representa un tejido de acumulación mayor en comparación con otros tejidos, con una vida media de hasta 50 días después de la administración oral (Andersen, 1999). En el caso del cerebro, la concentración máxima se da luego de un mes tras la administración de Mn radioactivo, con una vida media equivalente a la del hueso.

Eliminación

Como se dijo antes, la vía más importante de eliminación de Mn en el humano es la biliar (Ishihara y Matsushiro, 1986). Estudios realizados en ratas demuestran que el Mn puede alcanzar una concentración 370 veces mayor en la bilis que en el plasma (Gregus y Klaassen, 1986). La vía urinaria contribuye muy poco en la eliminación total de Mn. La participación del hígado en la eliminación y distribución del Mn es evidente cuando se presentan alteraciones en dicho órgano (Hauser y cols., 1996), o cuando no participa, como el caso de la alimentación parenteral (Alves y cols., 1997). La eliminación también es variable dependiendo de la vía de administración, de esta forma la vía oral presenta una eliminación más rápida (10.5 ± 0.6 días) que cuando el metal es administrado por vía intravenosa (37 ± 7 días) (Mena y cols., 1969).

III

MANGANESO Y SISTEMA NERVIOSO

El cerebro es el órgano blanco de daño para el Mn, por lo que su ingreso al SNC es importante desde el punto de vista toxicocinético. El estudio de los mecanismos de entrada, toxicidad y efectos sobre la conducta se vuelven importantes para la prevención y tratamiento de la exposición al metal, tanto en ambientes ocupacionales como no ocupacionales. El uso del Mn como aditivo en las gasolinas para incrementar el octanaje, llamado *Methylcyclopentadienyl Manganese Tricarbonyl* (MMT) (Lynam y cols., 1999) y que es utilizado en países como EUA y Canadá, ha hecho que la investigación acerca del daño del metal sobre el SNC adquiera relevancia.

MECANISMOS DE TRANSPORTE

Los mecanismos entrada del Mn en el SNC pueden ser a través de la barrera hematoencefálica y por medio del sistema olfatorio.

Barrera hematoencefálica

Como se mencionó antes, el Mn es transportado a los tejidos preferencialmente en su forma Mn^{3+} acoplado a la transferrina. Se ha sugerido que el Mn podría estar vinculado al sistema de entrega al SNC vía la transferrina, ya que su distribución en el cerebro corresponde a la distribución de zonas con alto contenido de Fe (Barbeau y cols., 1976; Hill y Switzer, 1984), además de presentar transporte axónico para zonas con baja expresión de receptores a esta enzima (Sloot y Gramsbergen, 1994). En la superficie de los capilares cerebrales se observa presencia de receptores de transferrina (Fishman y cols., 1985) y endocitosis de transferrina (Patridge y cols., 1987), por lo que se considera que el Mn entra a la

célula endotelial acompañado por ésta para ser liberado en su interior, y de ahí podría ser transportado a neuronas, oligodendrocitos y astrocitos para uso propio y transporte extracelular (Aschner y cols., 1999).

En contraste con la evidencia acerca del mecanismo de entrada del Mn a través de la barrera hematoencefálica, se sabe muy poco acerca de la salida del metal del SNC. El mecanismo de salida del Mn no parece ocurrir a través de un transportador, y podría ser por difusión lenta (Crossgrove y Zheng, 2004).

Vía olfatoria

En estudios con animales se ha reportado que el Mn puede tener una vía de entrada directa al SNC cuando se administra a través de la vía olfatoria. Se estiman incrementos de hasta tres órdenes de magnitud en el contenido de Mn en el tubérculo olfatorio y no así en otras zonas cerebrales, en comparación con el metal administrado por la vía intraperitoneal (Tjälve y Henriksson., 1997). El Mn transportado a través de mucosa nasal llega directamente a bulbo olfatorio, en donde tiene contacto cercano con estructuras cerebrales (Andersen y cols., 1997; Tjälve y Henriksson., 1997).

El sistema olfatorio está formado por el epitelio olfatorio, bulbos y tractos olfatorios, junto con las áreas olfatorias de la corteza cerebral, conformadas por la corteza piriforme (formada a su vez por la corteza del uncus, la corteza entorrinal y el limen insular) y los núcleos corticomediales de la amígdala (Barr y Kiernan, 1994). La corteza olfatoria primaria tiene múltiples áreas de proyección, entre las que se encuentran el hipotálamo, tálamo e hipocampo; y recibe proyecciones de la banda diagonal, el locus coeruleus y núcleos del rafe.

La toma y distribución del Mn en el sistema olfatorio, así como su llegada a otras áreas cerebrales, es importante. Tjälve y Henriksson (1999) reportan, tras la

administración de $^{54}\text{Mn}^{2+}$ en las cámaras olfatorias, la toma del metal por parte de los bulbos dendríticos de las células primarias por endocitosis, acumulación del metal en bulbos olfatorios, y transporte a través de las vías olfatorias secundarias y terciarias. Los resultados indican que de estas áreas el $^{54}\text{Mn}^{2+}$ continuó a lo largo de neuronas olfatorias terciarias en la comisura anterior y hacia áreas conectadas por esta vía, así como hipotálamo, tálamo, glándula pineal, hipocampo y neocorteza dorsal hacia la *fisura rhinalis*. Tras intervalos de tiempo largos el $^{54}\text{Mn}^{2+}$ parecía haberse esparcido a varias áreas grises de los hemisferios cerebrales, incluyendo los ganglios basales, así como la materia gris de varias partes de la corteza cerebral, y eventualmente al cerebelo y la espina dorsal. Si bien el mecanismo de transporte del Mn dentro del SNC no es bien conocido (Tjälve y Henriksson, 1999), se propone la entrada a través de canales de Ca durante el potencial de acción gracias a un mimetismo con este elemento, que explicaría su capacidad para distribuirse a diferentes áreas del cerebro (Sloot y Gramsbergen, 1994). Es esta capacidad de mimetismo y de transporte interneuronal la que se propone como el mecanismo principal de daño neurotoxicológico que el Mn produce. Los sitios de acumulación de gran cantidad de Mn podrían ser entonces los blancos de los efectos negativos del metal.

La exposición ambiental a partículas suspendidas con alto contenido de Mn, como ocurre en fuentes ocupacionales, se ha relacionado directamente con la toxicidad producida en el ser humano (Cotzias y cols., 1968). Estudios realizados en primates, utilizando la vía inhalatoria, han demostrado que el Mn presenta una lenta absorción en el cerebro con una vida media de 10 días y un pico máximo a los 50 días de la inhalación continua; también se encontró que la cinética de eliminación es larga, con una vida media de 223-267 días. La cantidad de Mn absorbida a partir de partículas respirables es de 30 a 50% en estudios con primates. Es importante mencionar que esta eficacia de absorción es diez veces mayor que la presentada por vía oral (Lynam y cols., 1999), por lo que resulta más importante como aporte para la sobreexposición de Mn en el humano.

ZONAS DE AFECTACIÓN

En estudios utilizando técnicas de imagen como Resonancia Magnética (RM) se ha reportado que tras la administración de $MnCl_2$, existe una hiperintensidad de la banda T1 en regiones como el neocórtex, el *globus pallidus* y la *sustancia nigra* (Ericksson y cols., 1992). El *globus pallidus* es la estructura en la que persiste la hiperintensidad 180 días después de la administración del metal. Tanto en estudios con monos como con pacientes, se encuentra que el *globus pallidus* es la zona de mayor afectación, debido a la intoxicación con Mn (Calne, 1997).

En estudios *postmortem* realizados en cerebros de pacientes con encefalopatía hepática, se observan concentraciones elevadas de Mn en diferentes estructuras, como *globus pallidus*, núcleo caudado, putamen y en algunos casos *sustancia nigra*. En pacientes alimentados parenteralmente durante largos períodos de tiempo también se observa aumento de los niveles de Mn en sangre y orina (Alves y cols., 1997) correlacionados con anomalías en el patrón de RM en el *globus pallidus* y aumento de las concentraciones de Mn, de tres veces, en *globus pallidus* y aumentos más discretos en putamen, núcleo caudado, lóbulo temporal y lóbulo frontal (Alves y cols., 1997).

PATOGÉNESIS

Existe controversia acerca del mecanismo por el cual el Mn afecta al SNC (Pramod y cols., 1999). Por ser un metal de transición y existir en varios estados oxidativos, tiene la capacidad de promover la liberación de radicales libres a través de oxidación (Pramod y cols., 1999), especialmente como Mn^{3+} (Crossgrove y Zheng, 2004). De acuerdo con Hamai y Bondy (2004) los mecanismos neurotóxicos del Mn estarían basados en su potencial oxidativo y en la promoción de auto-oxidación dopaminérgica. Esto basado en que las regiones mayormente

afectadas por el Mn tienen como características un metabolismo oxidativo considerable, mayor contenido de dopamina y receptores de Fe. Además, los organelos en donde el Mn tiende a acumularse son las mitocondrias, especialmente vulnerables a la acción de radicales libres (Hamai y Bondy, 2004).

La producción de radicales libres por la acción de metales como el Mn puede agotar las capacidades antioxidantes de la célula y degenerar proteínas, péptidos y membranas, terminando en la muerte de la propia célula (Hamai y Bondy, 2004).

Sin embargo, la hipótesis de oxidación no puede explicar algunas propiedades tóxicas del Mn, como el hecho de que los síntomas producidos por exposición al metal progresen luego de que los niveles de Mn en los tejidos vuelven a la normalidad (Pramod y cols., 1999). Hamai y Bondy (2004) recomiendan llevar a cabo más investigación al respecto.

ANTECEDENTES: NEUROTOXICIDAD DEL MN

La investigación acerca de los efectos neurotóxicos del Mn en contextos clínicos, así como la evaluación de riesgos en modelos epidemiológicos, han abarcado dimensiones neurológicas, afectivas y neuropsicológicas que buscan la integración de un cuadro definido sobre el daño del metal en el ser humano.

Efectos neurológicos

Los primeros reportes de intoxicación por Mn datan del siglo XIX (Couper, 1837). En este estudio se describen los casos de cinco trabajadores expuestos a Mn quienes desarrollaron debilidad muscular, temblor de las extremidades, alteraciones en la postura al caminar, alteraciones del habla y salivación excesiva. Sin embargo, las descripciones más detalladas de los signos y síntomas de la

intoxicación por Mn se realizaron a partir de estudios con trabajadores ocupacionalmente expuestos al metal, particularmente mineros (Mena, 1979).

Existe evidencia de que la exposición por inhalación a altos niveles de compuestos de Mn (generalmente MnO_2 , y también compuestos con Mn^{2+} y Mn^{3+}) pueden llevar a un síndrome discapacitante con manifestaciones neurológicas conocido como “manganismo”. El “manganismo” es una condición progresiva que por lo general comienza con síntomas que involucran labilidad afectiva, marcha alterada, temblor fino y algunos desórdenes psiquiátricos (“locura mangánica”). Algunos de estos síntomas físicos se observan en la Enfermedad de Parkinson (EP), lo que ha llevado al término “parkinsonismo inducido por Mn”. Sin embargo, y a pesar de las similitudes entre estos padecimientos, existen diferencias clínicamente significativas (Barbeau y cols., 1976; Calne, 1997). Barbeau y cols. (1984) reportaron que la hipoquinesia y el temblor presente en pacientes que sufren “manganismo” difiere de aquéllos con EP. Calne (1997) reporta otras características que distinguen al “manganismo” de la EP: en el primero se observan alteraciones psiquiátricas al inicio de la enfermedad (en algunos casos), marcha *cock-walk*¹, tendencia a caerse hacia atrás al ser enderezado, temblor de reposo en menor medida, mayor distonía y fracaso para responder a dopaminérgicos, al menos en las últimas fases de la enfermedad.

El “manganismo” y la EP difieren también a nivel fisiopatológico. En seres humanos y animales con “manganismo” las lesiones son difusas, se encuentran principalmente en *globus pallidus*, núcleo caudado, putamen y a nivel de la corteza. En pacientes con EP, las lesiones se encuentran en la *sustancia nigra* y en otras áreas pigmentadas del cerebro (Barbeau y cols., 1976). En los casos de “manganismo” por lo general no existe la presencia de cuerpos de Lewy en *sustancia nigra*, a diferencia de la EP (Calne, 1997). En el caso de imágenes por Resonancia Magnética (RM) del cerebro, se observa acumulación de Mn en

¹ Se refiere a un andar contoneado sobre las puntas de los pies, con los codos flexionados y la columna recta.

globus pallidus en casos de “manganismo”, a diferencia de los casos en EP, en la que esto se da en muy baja o nula medida. Las imágenes a través de Tomografía por Emisión de Positrones (PET) con fluorodopa muestran normalidad en la proyección nigroestriada dopaminérgica en casos de manganismo pero anormalidad en EP (Calne, 1997). En EP se observa un hipometabolismo en estriado, particularmente en putamen posterior. Este hallazgo concuerda con lo reportado en la EP: existe de un 40 a 60% de pérdida de células dopaminérgicas en la vía nigroestriada (Calne, 1997).

Los efectos clínicos característicos de la intoxicación por inhalación de Mn no se manifiestan hasta que dicha exposición ha permanecido por muchos años, sin embargo, algunos individuos pueden presentar signos después de 1 ó 3 meses de exposición (Rodier, 1955). Los primeros signos de intoxicación suelen ser subjetivos; por lo general se reportan sensaciones de debilidad, pesadez, rigidez en las piernas, anorexia, dolor muscular, nerviosismo, irritabilidad y dolor de cabeza (Mena y cols., 1969; Nelson y cols., 1993; Rodier 1955; Tanaka y Lieben, 1969). Estos signos van acompañados de apatía, disfunción eréctil y pérdida de libido (Mena y cols., 1969; Nelson y cols., 1993; Rodier 1955). Los síntomas clínicos tempranos de la enfermedad incluyen habla lenta o pausada, sin entonación ni inflexión, facies sin expresión emocional, y movimientos lentos y torpes de las extremidades (Mena y cols., 1969; Nelson y cols., 1993; Rodier 1955; Schuler y cols., 1957).

Las alteraciones de la marcha se hacen evidentes al progresar la enfermedad. Los músculos comienzan a presentar rigidez, y los movimientos voluntarios van acompañados de temblor (Mena y cols., 1969; Rodier 1955; Saric y cols., 1977). La reversibilidad de estos efectos es controversial, porque si bien existen investigaciones que reportan la eliminación de sintomatología tras el cese de la exposición (Smyth y cols., 1973), también hay evidencia de irreversibilidad hasta 10 años después de terminar el contacto con el metal, mostrando incluso empeoramiento de los síntomas (Huang y cols., 1989).

El “manganismo” se ha documentado en mineros y trabajadores expuestos a niveles altos del metal, por inhalación de gases en minas y plantas de fundición, reportándose casos extremos de alteraciones psicomotoras, en el caso de mineros, y en menor medida en trabajadores de la industria (Chu y cols., 1996; Mena y cols., 1969; Nelson y cols., 1993).

El cuadro conductual temprano, conocido como “locura mangánica” (Mena 1979), incluye nerviosismo, irritabilidad, agresión y destructividad, así como actos compulsivos como risa y llanto incontrolables, e impulsividad (Rodier 1955; Schuler y cols., 1957). El paciente se muestra consciente de lo anormal de su conducta, pero es incapaz de controlarla.

Los reportes de “franco manganismo” (Rodier 1955; Schuler y cols., 1957; Smyth y cols., 1973), observado en mineros de plantas o minas manganesíferas, muestran que la instalación de la enfermedad resulta de una exposición crónica a niveles altos del metal. Los casos documentados indican que la vía de exposición más importante es la inhalación de polvos y gases que contengan Mn, mientras que otras vías como la ingestión del metal por transporte mucociliar de partículas más grandes y actividades mano-boca podrían contribuir de manera moderada. Al parecer, y con base en los datos obtenidos por Rodier (1955) y Schuler y cols. (1957), la frecuencia de casos de “manganismo” aumenta con una exposición prolongada, sugiriendo con esto que la severidad de los síntomas manifiestos van en proporción a la exposición acumulada. Schuler y cols. (1957) demostraron que el número de pacientes con “manganismo” aumenta en relación con los años de exposición, con un promedio de 8 años antes de manifestarse la enfermedad. La duración mínima de exposición previa a la manifestación de los síntomas fue de 9 meses y la máxima, de 16 años. Sin embargo, los autores hacen hincapié en que su estudio no estaba interesado en proponer rangos de incidencia, y de los 83 mineros seleccionados para examinar “manganismo” potencial, sólo 9 fueron identificados como auténticos. En el estudio de Rodier (1955), al igual que en el de

Schuler (1957), no se discute la duración de la exposición ni la sintomatología de aquellos trabajadores que no mostraban “franco manganismo”, por lo tanto, estos datos colectivos, si bien sugieren un efecto acumulativo de la neurotoxicidad del Mn, deben ser interpretados con cuidado.

Huang y cols. (1989), documentaron la evolución de la sintomatología de “manganismo” en trabajadores de una planta de aleación de fierro expuestos a Mn de manera crónica (de 3 a 13 años), que fueron evaluados entre 9 y 10 años luego de terminar la exposición. La valoración neurológica mostró alteraciones en la marcha, rigidez y escritura deficiente. Mostraban concentraciones altas de Mn en sangre, orina, cuero cabelludo y vello púbico; los resultados de RM no revelaron áreas de intensidad alta. Estos datos proponen la permanencia de los efectos clínicos por exposición excesiva a Mn, aún cuando los niveles del metal en tejidos regresan a la normalidad. Así, se puede observar que la neurotoxicidad puede continuar en ausencia de exposición continua a Mn.

Actualmente se reportan niveles de exposición por inhalación que pueden llevar a signos iniciales de toxicidad, en un rango de entre 0.027 y 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Chia y cols., 1993; Iregren 1990; Lucchini y cols., 1995; Mergler y cols., 1994; Roels y cols., 1997; Wennberg y cols., 1991). Se ha observado “franco manganismo” con niveles de exposición en un rango de 2 a 22 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Cook y cols., 1974; Rodier, 1955; Saric y cols., 1977; Schuler y cols., 1957). Ninguno de los estudios publicados en ámbitos laborales muestran una curva de dosis-reacción, ni determinan la existencia de un índice en la manifestación de los efectos de la intoxicación. Sin embargo, sí demuestran la significancia de ciertos indicadores neurológicos, que pueden tomarse como indicios de la sintomatología clínica del “manganismo” (Rodier 1955; Schuler y cols., 1957).

Efectos neuropsiquiátricos

En una revisión llevada a cabo por Bowler y cols. (1999) se muestra la relación entre exposición a Mn y diversos trastornos de tipo psiquiátrico. Se reporta un auge en cuanto a ansiedad, agresión, impulsividad, inestabilidad emocional, psicosis y fatiga generalizada, así como depresión como cuadro inespecífico. Collier (1938) fue el primero en describir un cuadro psiquiátrico producido por exposición a Mn, específicamente en el caso de trabajadores en contacto con polvo de óxido de Mn por lo menos durante tres meses. Además de la típica sintomatología de “parkinsonismo”, con facies inexpresiva y problemas en la marcha, se observaba llanto y risa incontrolables.

Asimismo Penalver (1955) reportó síntomas tempranos de intoxicación como irritabilidad, euforia, agresividad, alucinaciones, psicosis e hipersomnias. Describió un periodo de “manganismo temprano” caracterizado por crímenes “estúpidos” y conductas de agresión y violencia. Sin embargo, este autor reportó que la manifestación de estos síntomas no se daba en todos los sujetos, sugiriendo con esto que existía “cierta vulnerabilidad” en cuanto a neurotoxicidad por Mn.

Schuler y cols. (1957) estudiaron a trabajadores tanto sintomáticos como diagnosticados “mangánicos”, y encontraron una relación entre exposición a Mn e inestabilidad emocional, irritabilidad, llanto y risa sin motivo presentes en alrededor de la mitad de los trabajadores, tanto sintomáticos como diagnosticados. Estos sujetos también mostraban en algunos casos alteraciones del sueño, terrores nocturnos, alucinaciones e ideación psicótica.

Mena y cols. (1969) llevaron a cabo una investigación para diferenciar la intoxicación por Mn de las originadas por Fe o Pb. El estudio se realizó en 114 trabajadores de minas manganésíferas “sanos” (grupo I) y en 13 pacientes hospitalizados por intoxicación por Mn (grupo II). Si bien el grupo I no mostraba síntomas definitivos o claros, el grupo II mostraba numerosos signos de “manganismo” o “locura mangánica”. Todos ellos manifestaban irritabilidad, nerviosismo, depresión, inestabilidad emocional y alucinaciones, y mostraban

actos compulsivos incontrolables y reportaban alteraciones del sueño y terrores nocturnos.

Jonderoko y cols. (1979) reportaron que existían diversas alteraciones psicológicas y neurológicas, así como un índice mayor de accidentes en un grupo de 199 trabajadores de ferromanganeso y silicomanganeso, en comparación con 199 controles no expuestos. Entre los trabajadores expuestos se daba un promedio mayor de accidentes que los controles, mayor ausentismo y más alteraciones de tipo psiquiátrico, y se identificó un subgrupo de 17 expuestos que presentaron, además, ejecuciones pobres en funciones ejecutivas acompañadas de alteraciones emocionales.

Roels y cols. (1987), realizaron un estudio epidemiológico *cross-sectional* con trabajadores expuestos a Mn y óxido de Mn en una planta salina, y reportaron exceso de síntomas como fatiga, depresión, irritabilidad, ansiedad e insomnio. Los autores reportaron que si bien 20 de los 25 síntomas mostraban un incremento en cuanto a prevalencia, sólo la irritabilidad y la fatiga contaban con significancia estadística.

Sjogren y cols. (1990) encontraron en trabajadores expuestos por más de dos años un riesgo mayor de hasta 6 veces, de tener sintomatología de tipo afectiva. Depresión, irritabilidad y fatiga son también síntomas descritos por Reidy y cols. (1991) por exposición a MANEB, un pesticida con cantidades importantes de Mn.

Mergler y cols. (1994) llevaron a cabo un estudio pareado en trabajadores de una planta de aleación de Mn, y encontraron diferencias significativas en las escalas de tensión, depresión, ira, fatiga y confusión al utilizar el *Perfil de Estados Emocionales (POMS)*.

En cuanto a estudios con población expuesta no ocupacionalmente, existe un estudio llevado a cabo por Bowler y cols. (1999) en el que se encontraron

alteraciones emocionales como ansiedad, nerviosismo, irritabilidad, agresión, hostilidad e inestabilidad emocional en el caso específico de varones, asociados con niveles de Mn en sangre.

Efectos neuropsicológicos

Roels y cols. (1987) observaron efectos neurológicos tempranos (alteraciones en tiempo de reacción simple, capacidad de memoria a corto plazo verbal y temblor en manos) en trabajadores expuestos a $0.97 \mu\text{g}/\text{m}^3$ de Mn (concentración media en polvo total). Iregren (1990) utilizó pruebas neuroconductuales (pruebas de tiempo de reacción simple, *span* de dígitos, *finger tapping*², y habilidad verbal y destreza en manos y dedos de la *Swedish Performance Evaluation System*, SPES), y reportó en trabajadores expuestos puntuaciones por debajo de la media en pruebas como tiempo de reacción y *finger tapping*, al ser comparados con controles. En un estudio más reciente realizado por Roels y cols., (1992) se muestran resultados similares, con alteraciones en tiempo de reacción visual, coordinación visomotriz y *hand steadiness*³ en trabajadores de una fábrica de pilas alcalinas.

Los resultados de un estudio realizado por Mergler y cols. (1994) concuerdan con los de Iregren (1990) y Roels y cols. (1997). Esta investigación epidemiológica incluyó trabajadores varones de una fábrica de aleación de ferromanganeso y silicomanganeso que fueron pareados por edad y nivel educativo, con otros trabajadores de la región sin un historial de exposición. Los trabajadores expuestos tenían niveles significativamente más altos de Mn en sangre, y mostraban una ejecución pobre en pruebas de función motriz al ser comparados con el grupo control. Usando la Batería Neuropsicológica de Luria-Nebraska, los autores reportan que los trabajadores expuestos tenían una ejecución más pobre

² Se trata de una prueba de habilidad motora.

³ La habilidad de mantener las manos en una posición fija por un periodo corto de tiempo.

que los controles en pruebas de funciones motrices, particularmente en aquéllas que requerían movimientos alternados o rápidos en manos, así como mantenerlas en posición fija. Se reportan diferencias significativas en flexibilidad cognitiva y estado afectivo, al igual que niveles más altos de tensión, fatiga y confusión, y niveles más bajos en el umbral de percepción olfatoria.

Tanto Mergler y cols. (1994), como Chia y cols. (1993) reportan puntuaciones bajas en numerosas pruebas de funcionamiento neuroconductual, incluyendo *finger tapping* y dígitos en símbolos en trabajadores expuestos a Mn. Los trabajadores mostraron una tendencia a adquirir una postura ladeada al caminar con los ojos cerrados.

Lucchini y cols. (1995), evaluaron la ejecución de pruebas neuropsicológicas (tiempo de reacción, *finger tapping*, *span* de dígitos, sumas, dígitos en símbolos, comparación de figuras y vocabulario) en trabajadores que habían estado expuestos un promedio de 3 años a concentraciones de MnO₂ en aire de 0.070–1.59 µg/m³. Al momento de estudio, los trabajadores expuestos se encontraban en un periodo de cese de exposición. Se analizaron niveles de Mn en sangre y orina, se calculó también un índice de exposición acumulada (IEA) y se encontraron correlaciones significativas entre la concentración de Mn en sangre y las pruebas de *span* de dígitos, *finger tapping* y símbolos en dígitos; igualmente entre el valor de Mn en orina y la ejecución en pruebas de adición; y entre el valor de IEA y la puntuación en símbolos en dígitos. Se observó una correlación significativa entre el IEA y los niveles de Mn en orina y sangre. Estos resultados son los primeros en sugerir que las concentraciones de Mn en orina y en sangre pueden ser marcadores de exposición.

Crump y Rosseau (1999) llevaron a cabo un estudio longitudinal (11 años), con varones expuestos a Mn. Se tomaron muestras de sangre y orina, y se aplicaron pruebas neuropsicológicas (memoria a corto plazo, coordinación viso-manual y *hand steadiness*). Los niveles de Mn en sangre y orina permanecieron

relativamente constantes durante el periodo del estudio, y eran semejantes a los reportados por otras investigaciones. Los autores sugieren que la consistencia de estos datos en los niveles de Mn indica que las concentraciones de Mn en aire a las cuales los sujetos fueron expuestos durante el periodo del estudio eran semejantes a aquéllos reportados por Roels y cols. (1997). Los autores encontraron un decremento en los errores en las pruebas de memoria a corto plazo (número de palabras repetidas y número de errores). Se observó que los trabajadores de mayor edad realizaban ejecuciones significativamente más pobres que los trabajadores jóvenes en el total de palabras evocadas en las pruebas de memoria y en los porcentajes de precisión y de fiabilidad en la prueba de coordinación viso-manual. Además, los niveles de Mn en sangre y orina no se asociaron de manera significativa con la ejecución en las pruebas de memoria y coordinación viso-manual; los niveles de Mn en sangre sí se asociaron con la ejecución en la prueba de *hand steadiness* ($p < 0.05$). La edad no fue un factor importante en ésta última.

Mergler y cols., (1999) estudiaron los posibles efectos de la exposición a Mn sobre el estado de ánimo, funciones neuromotoras y los niveles del metal en fluidos biológicos utilizando una batería de pruebas de funcionamiento neuromotor, pruebas de función visual del *Neurobehavioral Evaluation System-2*, una batería de pruebas neuropsicológicas y otras pruebas que cubrían áreas como umbral olfatorio, *finger tapping*, *span* de dígitos e inclinación postural. Se tomaron muestras de sangre para obtener niveles de Mn, Fe y Pb. Las concentraciones de Mn de las muestras en sangre fueron significativamente más altas en mujeres (7.5 $\mu\text{g/l}$) que en varones (6.75 $\mu\text{g/l}$). No se encontró relación entre los niveles totales de Mn en sangre y los de Pb o Fe séricos. Sin embargo, los niveles de Mn en sangre se correlacionaron negativamente con Fe sérico en mujeres, teniendo además una tendencia a disminuir con la edad. Los autores analizaron los niveles de Mn en el agua potable en las casas de los sujetos, así como muestras de aire de cuatro diferentes localidades para partículas de Mn y valores PM_{10} . La media geométrica de Mn en sangre fue de 4.11 $\mu\text{g/l}$, y no hubo correlación entre niveles

individuales del metal en agua y niveles de Mn en sangre. Se utilizaron las escalas de auto-reporte del *Perfil e inventario breve de estado de ánimo* para explorar el estado emocional en la población estudiada. Los resultados de este análisis indicaron que los hombres mayores (>50 años) y con niveles de Mn en sangre más altos ($\geq 7.5 \mu\text{g/l}$), mostraban alteraciones significativas en numerosos síntomas del estado de ánimo, como ansiedad, nerviosismo e irritabilidad, alteraciones emocionales, agresión y hostilidad, al ser comparados con aquéllos con niveles bajos de Mn en sangre. Al analizarse los resultados neuromotores, neurológicos y neuroconductuales se observó que los varones de mayor edad con niveles altos de Mn en sangre ($\geq 7.5 \mu\text{g/L}$) mostraban ejecuciones más pobres en pruebas de movimiento de extremidades superiores (Mergler y cols., 1999). En ellos también se encontró lentitud significativa en movimientos proximales y distales de los brazos. No se observó correlación en el caso de las mujeres. Otras medidas, como ejecución motora, no fueron relacionadas con los niveles de Mn en sangre, si bien se observó un decremento significativo en dispersión de frecuencia de temblor con Mn en sangre. Para ambos géneros la ejecución en tareas de aprendizaje y memoria estaban inversamente correlacionadas con los valores de Mn en sangre, aunque la ejecución de las pruebas variaban significativamente. En el caso de los hombres, los niveles más altos de Mn en sangre estaban asociados con las ejecuciones más pobres en aprendizaje de listas de palabras, evocación auditiva retardada y reconocimiento visual tras un distractor. Las mujeres, en contraste, tendían a evocar menos figuras geométricas y cometían más errores en una prueba de reproducción visual, aunque recordaban más números en la prueba de *span* de dígitos directos. Este trabajo es el primero en estudiar tanto a hombres como a mujeres en una población ambientalmente expuesta, y en mostrar una asociación entre niveles altos de Mn en sangre aunados a niveles altos de Mn en el ambiente, y ejecuciones pobres en pruebas neuroconductuales. En este estudio también se reportó que los efectos neurológicos asociados con niveles altos de Mn en sangre se encontraban con mayor frecuencia en personas mayores de 50 años de edad. En contraste, Roels y cols., (1997) reportaron que la edad era un factor

importante sólo en la ejecución de la prueba de tiempo de reacción visual, pero no en la de coordinación visomotriz ni en *hand steadiness* aplicadas en sus estudios.

En un estudio piloto con población mexicana, ambientalmente expuesta a Mn (Santos-Burgoa y cols., 2001), y llevado a cabo en la misma población que la presente investigación, se encontró un desempeño pobre en el estado cognitivo general utilizando la prueba Mini-Mental State Examination (MMSE), en relación con los niveles de Mn en sangre.

La mayoría de la investigación realizada hasta el momento en cuanto a neurotoxicidad por exposición a Mn ha sido llevada a cabo en población ocupacionalmente expuesta, no así en el caso de población potencialmente expuesta de forma ambiental. En el primer caso la exposición al metal es alta y periódica, a diferencia del segundo, en el que las concentraciones son más bajas, pero crónicas. Esto argumenta la necesidad de llevar a cabo investigación acerca de los efectos neuropsicológicos de la exposición prolongada a Mn en sujetos cuyo contacto con el metal se da de forma no ocupacional.

El presente trabajo surge tanto de las inquietudes comunitarias del distrito manganesífero de Molango en el estado de Hidalgo sobre los efectos a la salud de la explotación del Mn, como de la decisión de las autoridades de salud del Estado de conocer con mayor objetividad cuál puede ser la dimensión de estos efectos.

IV

METODOLOGÍA

OBJETIVO GENERAL

Estimar la asociación entre la exposición a concentraciones altas de Mn y las funciones cognitivas en sujetos expuestos no ocupacionalmente.

OBJETIVO PARTICULAR

Estimar la asociación entre niveles de Mn en aire y sangre, y estado cognitivo general, atención, memoria, lenguaje y visoconstrucción, así como depresión, en sujetos expuestos no ocupacionalmente.

HIPÓTESIS GENERAL

Los niveles altos de Mn en sangre y aire representan un factor de riesgo para presentar un decremento en estado cognitivo general, atención, memoria, lenguaje y visoconstrucción, así como incremento en depresión, en sujetos expuestos no ocupacionalmente.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Definición conceptual

Variables independientes

Manganeso en sangre. Concentración de Mn (Metal traza esencial, elemento químico de número atómico 25 situado en el grupo 7 de la tabla periódica de los elementos, simbolizado como Mn) en torrente sanguíneo.

Manganeso en aire. Concentración de Mn en forma de partículas suspendidas en el ambiente.

Variables dependientes

Estado cognitivo general. Conjunto de funciones de recepción, procesamiento, almacenamiento, recuperación y utilización de la información que permiten la correcta interacción del organismo con su entorno, y que pueden ser expresadas a

nivel conductual.

Atención. Proceso que permite la selectividad y dirección del funcionamiento mental.

Memoria. Mecanismo o proceso que permite conservar la información transmitida por una señal después de que se ha suspendido la acción de dicha señal. Representación de eventos pasados.

Memoria verbal. Tipo de memoria relacionada con información de tipo lingüístico.

Memoria visual. Representación evocada de información de tipo perceptual e icónica.

Lenguaje. Integración de habilidades sensoriomotoras, asociaciones simbólicas y patrones sintácticos adquiridos por hábito, que dan lugar a la comunicación.

Visoconstrucción. Integración de procesos visuales de tiempo y espacio, así como motores, que permite la ejecución de actos planeados y específicos.

Depresión. Estado afectivo alterado que consiste en tristeza, pesimismo, retardo psicomotor, insomnio y pérdida de peso, concomitante con sentimientos de culpa y preocupaciones somáticas.

Definición operacional

Variables independientes

Nivel de Mn en sangre. Se midió en unidades de $\mu\text{g/l}$ de sangre venosa.

Nivel de Mn en aire. Se midió en unidades de $\mu\text{g/m}^3$ con monitores ambientales, con filtros de teflón.

Variables dependientes

Estado cognitivo general. Se midió con la Escala Mini-Mental State Examination (Folstein y Folstein, 1975).

Atención. Se exploró con el Test de Retención (*span*) de Dígitos (Wechsler, 1981).

Memoria verbal. Se exploró con el Test de Lista de Palabras (Knopman y Ryberg, 1989).

Memoria visual. Se exploró con el Test de Figura Semicompleja derivada de Rey-Osterrieth (Ostrosky-Solís y cols., 1999).

Lenguaje. Se midió por medio del Test de Fluidez Verbal (Benton y cols., 1983).

Visoconstrucción. Se midió a través del Test del Reloj (Lezak, 2004).

Depresión. Se midió con el Inventario de Depresión de Beck (Beck y cols., 1961) y el Inventario de Depresión Geriátrica (Yesavage, 1986).

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Cuasi-experimental, transversal, descriptivo.

TIPO DE ESTUDIO

De campo, de comprobación de hipótesis.

MUESTREO

No probabilístico, por cuotas.

MUESTRA Y DESCRIPCIÓN POBLACIONAL

En el Distrito Minero de Molango, ubicado en el estado de Hidalgo, existen importantes yacimientos manganesíferos cuya prospección, extracción y beneficio se inició en 1960. Éste es el segundo yacimiento más importante en Latinoamérica y el quinto en importancia a nivel mundial. El yacimiento cubre un área de 180 Km², y los minerales de Mn son la rodosita (carbonato de Mn) en su parte profunda, y pirolusita (dióxido de Mn) en su parte superficial.

Se trata de una región originalmente formada por bosque mesófilo que ha dado paso al crecimiento de pueblos y comunidades, al desarrollo de la agricultura de autoconsumo, a la introducción de la ganadería y a la explotación minera al contener en su subsuelo ricas concentraciones de Mn.

Los pobladores de la región han sido predominantemente campesinos convirtiéndose después en pequeños ganaderos y luego algunos de ellos en mineros. En sus inicios la explotación mineral en la zona generó una expectativa de desarrollo regional en los habitantes, para convertirse después en una preocupación por los posibles efectos de sustancias contaminantes presentes en el ambiente provenientes de las plantas de transformación y de las propias minas, especialmente en las comunidades más cercanas a ellas.

Los pobladores de las comunidades inmediatas a los sitios de operación de la

Compañía Minera Autlán se han quejado de diversas afectaciones ocasionadas por las actividades de la minera. Entre estas afectaciones destacan las provocadas por las emisiones atmosféricas de partículas de la planta de nodulación de la Unidad Molango en Otongo. Los problemas de salud que la población le atribuye al Mn son principalmente enfermedades de la piel, diabetes, enfermedades respiratorias y neurológicas. También se mencionan afectaciones por pérdida de capacidad pesquera en los ríos, atribuidas principalmente a sedimentos ricos en Mn erosionados a partir de los depósitos del material de descapote en las minas a cielo abierto, o de los desechos de las plantas de nodulación (polvos) o de las plantas de concentración de Mn en una de las poblaciones, Nonoalco. Además se expresa la preocupación de que el Mn contenido en los polvos emitidos sea absorbido por plantas y animales, pudiéndoles ocasionar toxicidad o desbalances nutricionales, y ante todo pueda tener un efecto nocivo sobre los pobladores de la zona. Igualmente se tiene preocupación de que las actividades de la minera pudieran contaminar con Mn a los pozos de agua potable.

En 1997 el Instituto de Salud, Ambiente y Trabajo (ISAT), realizó un estudio piloto para evaluar si la emisiones de polvos con contenidos altos en Mn tenían impacto en la salud de la población (Santos-Burgoa y cols., 2001). Se encontraron niveles altos de Mn en sangre, y un puntaje bajo en la escala *Mini-Mental State Examination* (MMSE) en los individuos evaluados en las zonas de afectación. Los resultados de este estudio se atribuyen a una mayor exposición al Mn, principalmente por vía respiratoria.

Teniendo en cuenta los resultados de este estudio, los tomadores de decisiones y otros actores sociales involucrados, consideraron que era necesario realizar un estudio más amplio en donde se considerara un mayor número de comunidades y se tomaran en cuenta todos los factores posibles atribuibles a la exposición. Para desarrollar dicho enfoque se conformó un equipo multidisciplinario con la participación del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), el Instituto Nacional de

Neurología y Neurocirugía (INNN) y el Programa Universitario del Medio Ambiente de la UNAM (PUMA).

El estudio se planeó de tal forma que se incluyeran habitantes de localidades de las dos microcuencas de interés (Otongo y Nonoalco) y en el que se pudieran establecer diferentes niveles de exposición a Mn a través de diversas vías para analizar asociaciones con efectos neuropsicológicos específicos.

En el caso de la cuenca de Otongo, las comunidades estuvieron representadas por Chiconcuac y Tolago, situadas a 1 km de distancia en línea directa de la planta de procesamiento, y por Cuxhuacán, Huitznopala y Tlaltepingo, localizadas a 5 km de distancia. En el caso de la microcuenca sur (en donde existen plantas de procesamiento) los sitios fueron Nonoalco, Santa Mónica y Malila (Ver mapa en Anexo). La tabla 4.1 muestra las distancias de cada comunidad respecto a las plantas de procesamiento.

Tabla 4.1. Comunidades estudiadas, su relación y su distancia respecto a las plantas de procesamiento

Comunidad	Planta de procesamiento	Distancia (km)
Chiconcoac	Planta de Otongo	1.3
Tolago	Planta de Otongo	1.8
Cuxhuacán	Planta de Otongo	7.4
Tlaltepingo	Planta de Otongo	4.5
Huitznopala	Planta de Otongo	5.7
Nonoalco	Planta de Nonoalco	<1
Malila	Planta de Malila	1-2
Sta. Mónica	Planta de Malila	10.5

El marco muestral se definió con base en los datos censales tanto del Instituto Nacional de Geografía e Informática como de las instituciones de salud. El diseño de la muestra fue polietápico y por conglomerados, considerando tanto la distribución espacial de la población en cada localidad como los grupos etéreos y de género. Para la selección de las casas a monitorear se utilizaron croquis de las comunidades levantados por entidades gubernamentales validados en campo.

Inicialmente se habían calculado un tamaño muestral de 300 personas, incluyendo las pérdidas, en donde estuvieran representados ambos sexos con edades de 20 años en adelante, en las ocho comunidades pertenecientes a las dos microcuencas distintas, la de Otongo y la de Nonoalco. Para el reclutamiento de los sujetos se llevaron a cabo juntas con las autoridades, y se invitó a todas las personas que desearan participar a través de un programa de difusión y talleres en cada comunidad. El total de personas estudiadas fue de 288. Los mineros y extrabajadores de la mina fueron excluidos del estudio, así como aquellos sujetos con diagnóstico de enfermedad psiquiátrica y diabetes. La tabla 4.2 contiene los datos de la muestra dividida por género y comunidad.

Tabla 4.2. Número de sujetos y porcentajes de cada género divididos por comunidad

	Hombres		Mujeres	
	N	%	N	%
Cuxhuacán	15	5	13	5
Tlaltepingo	8	3	12	4
Chiconcoac	19	7	21	7
Tolago	15	5	22	8
Huitznopala	8	3	17	6
Sta. Mónica	26	9	30	10
Nonoalco	18	6	32	11
Malila	11	4	21	7
Total	120	42	168	58

INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

La selección de los instrumentos de evaluación neuropsicológica estuvo en función de su consistencia y sensibilidad para evaluar las funciones cognitivas correspondientes, así como con base en su utilización en investigaciones publicadas anteriormente en las que se mostrara su utilidad en casos de daño neurotoxicológico y especialmente por exposición a Mn. Algunas de estas investigaciones incluyen a Mergler y cols. (1994, 1999), Huang y cols.(1989), Lucchini y cols. (1999), Santos-Burgoa y cols. (2001) y Bowler y cols. (1999). La tabla 4.3 resume cada prueba respecto a la función que explora, sus autores

referentes, los puntajes posibles y los puntos de corte establecidos para alteración cognitiva.

Escala Mini Mental State Examination. Fue diseñada para valorar funciones cognitivas en forma rápida, su administración y calificación son sencillas. Es un instrumento que ha sido ampliamente utilizado en investigación clínica y epidemiológica, y que fue estandarizado para población mexicana por Reyes y cols. en 2004. Además es efectivo en la detección de sujetos con deterioro cognitivo leve y severo en comparación con sujetos controles (Lezak, 2001). Está formado por 30 reactivos, divididos en dos secciones, la primera requiere respuestas verbales en las que se evalúa orientación, atención, y memoria, con un puntaje máximo de 21. La segunda valora habilidades básicas de lenguaje, cálculo y constructivas con un puntaje máximo de 9. Se obtiene un índice cognitivo general a partir de la sumatoria del puntaje obtenido en cada una de las secciones.

Test de Lista de palabras. La prueba de lista de palabras o de aprendizaje seriado de palabras fue utilizada y presentada por A.R. Luria en diversos trabajos, y ha sido integrada en diversas baterías neuropsicológicas, ya que es considerada como uno de los mejores métodos para explorar la memoria verbal (Lezak, 2001). Permite estudiar las estrategias, el proceso de memorización y las reacciones ante los posibles errores con respecto a información de tipo verbal. Se pide al sujeto que memorice una lista de 10 palabras tras habérselas dicho el examinador, y esto se repite en tres ensayos. Esta prueba es especialmente útil para establecer una curva de aprendizaje en el sujeto, y es sensible al deterioro cognitivo causado por lesiones frontales, así como hemisféricas izquierdas. El puntaje obtenido corresponde al máximo de palabras evocadas en el tercer ensayo.

Test de Retención (span) de Dígitos. Permite la exploración de la capacidad de secuenciación y concentración sostenida, así como atención, por lo que ha sido incluida en varias baterías neuropsicológicas (Osotrosky y cols., 1999; Peña-

Casanova, 1991), además de estar incluida en las escalas Wechsler de inteligencia (Wechsler, 1981). La capacidad de retención de dígitos se afecta más, en general, en casos de lesiones hemisféricas izquierdas que en las derechas o difusas. Se pide al sujeto que repita una serie de dígitos que se incrementan progresivamente leídos por el examinador (mínimo 3, máximo 9). En la forma inversa, se requiere que el sujeto repita la secuencia al revés (mínimo 3, máximo 8). La calificación propuesta por Wechsler consiste en sumar el número máximo de dígitos evocados en progresión directa con los de la progresión inversa.

Test de Asociación de Palabras. Este subtest está presente en baterías de afasia, como en el caso del *Test de Boston*, y en la prueba NEUROPSI, de Ostrosky-Solís y cols. (1999), de la cual se obtuvieron los parámetros de calificación. Se trata de una prueba de fluidez verbal que permite la exploración de habilidades verbales categóricas y fonológicas sensibles a la presencia de afasia y lesiones del lóbulo frontal, especialmente del lado izquierdo, así como demencia (Lezak, 2001). Se pide al sujeto que durante un minuto nombre todos los animales que recuerde (fluidez de tipo semántico) y posteriormente todas las palabras que recuerde, que empiecen con la letra f (fluidez de tipo fonológico). El puntaje obtenido consiste en la sumatoria del total de palabras evocadas de cada lista, para luego ser convertidas a puntajes recodificados respecto a los cuales existen puntos de corte dependiendo de la edad y escolaridad.

Test de Figura Semicompleja de Rey-Osterrieth. Permite la valoración de varios procesos cognoscitivos de planeación, habilidades de organización y de estrategias para solucionar problemas, así como memoria visual y funciones perceptuales y motoras, y logra la detección diferencial de daño por alteraciones hemisféricas derechas o izquierdas. Consiste en una figura geométrica semicompleja tomada de la prueba NEUROPSI, de Ostrosky-Solís y cols. (1999), presentada en un plano horizontal que el sujeto debe copiar. Se suelen colocar números en un esquema con el que cuenta el examinador para observar la

secuencia de la ejecución. Se pueden realizar ensayos de copia inmediata o demorada, de entre 5 y 20 minutos. El puntaje máximo es de 12, de acuerdo al número de elementos gráficos presentes en la reproducción, respecto a los cuales existen puntos de corte dependiendo de la edad y escolaridad.

Test del Reloj. Se utiliza para detectar alteraciones visoespaciales y constructivas, aunque también implica a la memoria de trabajo, conocimiento numérico y funciones ejecutivas. Es sensible a la presencia de lesiones derechas o izquierdas, y a procesos demenciales. La figura del reloj puede complementarse pidiéndole al sujeto que dibuje una casa, una margarita y/o una persona. La tarea consiste en dibujar la carátula de un reloj con todos sus números. Una vez terminada la tarea, se le pide al sujeto que dibuje las manecillas marcando las 10:11 hrs. El puntaje máximo es de 3, y se obtiene a partir del número de elementos presentes en la representación.

Inventario de Depresión de Beck. El propósito de la escala es examinar la presencia de depresión mediante enunciados de auto-reporte. La prueba está conformada por tres dimensiones que están altamente relacionadas en la depresión: actitudes negativas, alteraciones en el funcionamiento y quejas somáticas. Esta prueba surgió de observaciones clínicas sobre las actitudes, conductas y síntomas que presentan los pacientes psiquiátricos. Dichas observaciones fueron consolidadas en 21 síntomas, actitudes y conductas que se califican de acuerdo a su intensidad, en una escala de 0 a 3. Fue estandarizada por Jurado y cols. para población mexicana en 1998. La calificación consiste en la sumatoria de los puntajes reportados en cada uno de los 21 reactivos.

Escala de Depresión Geriátrica. Fue diseñada específicamente para valorar depresión en sujetos ancianos. Contiene 30 reactivos con preguntas acerca del estado de ánimo, satisfacción personal, esperanza respecto al futuro, etc. Los puntajes de 0-10 se consideran normales y los mayores de 11 son sugestivos de depresión en ancianos. Se ha encontrado que la escala diferencia sujetos

deprimidos con enfermedad física de sujetos no deprimidos, con enfermedad física. Se aplicó sólo a sujetos mayores de 60 años. La calificación consiste en la sumatoria de los puntajes reportados en cada uno de los 30 reactivos.

Tabla 4.3 Pruebas seleccionadas para el estudio, con referencias por autor, puntajes y puntos de corte para déficit cognitivo

Función cognitiva	Prueba	Referencia	Puntajes	Puntos de corte
Esquema cognitivo general	Escala Mini-Mental State Examination	Folstein y Folstein, 1975, Reyes, 2004	Puntaje máximo = 30	24
Memoria verbal	Test de Lista de Palabras	Knopman y Ryberg, 1989, Peña-Casanova, 1991	Puntaje máximo = 10	6
Atención	Test de Retención (<i>span</i>) de Dígitos	Wechsler, 1981	Puntaje máximo = 17	7
Fluidez verbal semántica y fonológica	Test de Asociación de Palabras	Ostrosky-Solís y cols., 1999 Benton y cols., 1983, Peña-Casanova, 1991	Puntaje de acuerdo a la cantidad de palabras evocadas	Punto de corte de acuerdo con edad y escolaridad
Organización perceptual y memoria visual	Test de Figura Semicompleja de Rey-Osterrieth	Ostrosky-Solís y cols., 1999	Puntaje máximo = 12	Punto de corte de acuerdo con edad y escolaridad
Visoconstrucción	Test del Reloj	Lezak, 2004	Puntaje máximo = 3	2
Depresión	Inventario de Depresión de Beck	Beck, 1978	0-9 Rango normal 10-16 Depresión leve 17-29 Moderada >30 Severa	5
	Inventario de Depresión Geriátrica	Yesavage, 1986	1-10 Rango normal 11-16 Depresión moderada >17 Severa	11

PROCEDIMIENTO

Después de establecer reuniones en las comunidades en asamblea general, en donde se dio a conocer el proyecto, sus objetivos, actividades y personal involucrado, se procedió a hacer las mediciones correspondientes.

Antes de la toma de muestras de sangre y la aplicación de pruebas neuropsicológicas, todos los sujetos firmaron una hoja de consentimiento informado, para cada uno de los procedimientos, en donde se explicaba el objetivo de la investigación, y se aseguraba la confidencialidad de los datos obtenidos, así como la libertad del sujeto para abandonar el protocolo en cualquier momento en que así lo decidiera.

Las muestras de sangre se tomaron con un volumen de 40 ml de sangre venosa en el antebrazo para el aislamiento de plaquetas. Se colectaron tubos de polipropileno utilizando ácido cítrico y dextrosa como anticoagulante en proporción a 6 volúmenes de sangre por 1 de anticoagulante. Se excluyeron del estudio a los voluntarios que hubieran consumido analgésicos o anti-inflamatorios en la semana previa a la muestra. El análisis completo de Mn en sangre se realizó en el Departamento de Neuroquímica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN).

Las pruebas neuropsicológicas fueron aplicadas por un equipo especializado del INNN con experiencia en la administración de éstas. Para ello se citó a las personas seleccionadas en las escuelas. Las pruebas se aplicaron en las aulas, y la evaluación tomó un tiempo aproximado de una hora.

Para las mediciones de Mn en aire se tomaron muestras extramuros en 28 casas de las ocho comunidades con monitores ambientales (PEM) con filtros de teflón, durante 4 días. Cada comunidad fue dividida en cuatro cuadrantes, y se asignó una casa a cada uno, buscando que cada uno de los hogares muestreados representara el espacio comprendido en cada cuadrante. El equipo consistió en bombas universales SKC modelo 224-PCXR8 conectadas a un PEM modelo 200 de MSP Corp. A cada uno de los 288 sujetos se asignó un valor de concentración de Mn en aire, de acuerdo con lo obtenido por el monitor más cercano a su vivienda. El análisis de las concentraciones de Mn en aire se realizó en el Programa

Universitario de Medio Ambiente de la UNAM (PUMA).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se obtuvieron los datos descriptivos (medias, frecuencias, mínimos y máximos) relacionados con las variables sociodemográficas de los participantes, y las medidas resumen para las variables de exposición.

Con el objetivo de estimar si el Mn en aire y sangre representaban un factor de riesgo para las funciones cognitivas, se llevó a cabo un análisis de regresión logística¹ para cada variable de exposición (Mn en sangre y Mn en aire). Las variables dependientes fueron dicotomizadas con puntos de corte basados en la literatura (Reyes, 2004; Jurado, 1998; Peña-Casanova, 1991; Lezak, 2004; Díaz-Olavarrieta y García, 1995; Ostrosky-Solís y cols., 1999, Wechsler, 1981). Para este análisis se incluyó el género como variable independiente, con el fin de saber si intervenía como factor de riesgo en la ejecución de las pruebas. Ambos análisis fueron ajustados por edad y escolaridad.

En el caso de las concentraciones de Mn en aire, esta variable fue utilizada con un punto de corte de $0.09 \mu\text{g}/\text{m}^3$, que corresponde a la mediana de las concentraciones de aire de la muestra, y utilizado también en un estudio realizado por Rodríguez y cols. (en prensa) en esta misma población.

¹ El objetivo que resuelve esta técnica estadística es el de modelar cómo influye en la probabilidad de aparición de un fenómeno dicotómico (es decir, que suceda o no), la presencia de uno o varios factores que se presumen relevantes. A través de ella se obtienen *odds ratio* (OR), es decir, un cociente de momios (la razón entre la probabilidad de que un suceso ocurra y la probabilidad de que no ocurra) correspondientes a la aparición del fenómeno bajo cierta condición entre la aparición del fenómeno bajo otra.

V

RESULTADOS

VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

La muestra estuvo conformada por 288 sujetos, 120 hombres (42%) y 168 mujeres (58%). Los datos descriptivos de edad, años de escolaridad y el tiempo de vivir en la localidad se muestran en la Tabla 5.1.

Tabla 5.1. Medias, desviaciones estándar, mínimos y máximos de edad, años de escolaridad y tiempo de vivir en la comunidad por género y en total

		Hombres	Mujeres	p	Total
Edad (años)	Media (D.E.)	47.6 (16.3)	42.6 (15.5)	.007*	44.7 (16)
	Mínimo	20	20		20
	Máximo	84	87		87
Escolaridad (años)	Media (D.E.)	4.5 (3.4)	4.7 (3.6)	.690*	4.6 (3.5)
	Mínimo	0	0		0
	Máximo	12	13		13
Tiempo de vivir en la localidad (años)	Media (D.E.)	40.4 (21.7)	36 (19.9)	.091**	37.7 (20.7)
	Mínimo	1	1		1
	Máximo	82	87		87

* Prueba U de Mann-Whitney, **T de Student.

Se observó una diferencia significativa en edad ($p=.007$), siendo los hombres mayores en promedio. Los años de escolaridad y el tiempo de vivir en la localidad no fueron significativamente distintos entre hombres y mujeres. La media total para escolaridad fue de 4.6 años, lo que indica que hay una escolaridad baja. En cuanto al tiempo de vivir en la comunidad, la media total es de 37.7 años, que relacionado con la media de edad total (44.7), indica que gran parte de los sujetos ha permanecido en el área la mayor parte de su vida ($R=0.710$, $p<0.01$).

En cuanto a la ocupación, un porcentaje alto de mujeres (80%) se dedicaban al hogar, y el 62% de los hombres al campo. Otras actividades incluían la albañilería y el comercio. (Figura 5.1).

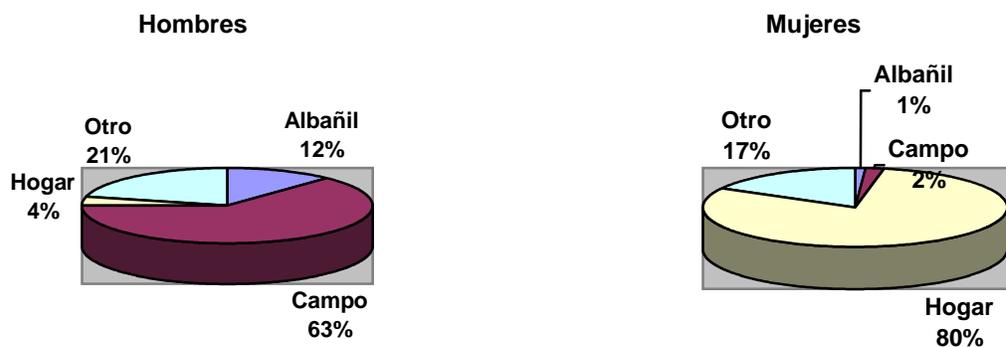


Figura 5.1. Porcentaje de sujetos clasificados por ocupación y divididos por género.

El 98% de los sujetos mostraban lateralidad diestra, y el 96% reportaba no contar con alguna enfermedad neurológica. De los varones, 41 (34%) consumía bebidas alcohólicas, y 22 (18%) fumaba, en contraste con 3 (2%) y 1 (<1%) en las mujeres, respectivamente.

NIVELES DE MANGANESO EN AIRE

De los 28 monitores ambientales se obtuvieron 81 mediciones entre las ocho comunidades. La mediana para la muestra total fue de $0.09 \mu\text{g}/\text{m}^3$, la media fue de $0.543 \mu\text{g}/\text{m}^3$, el nivel mínimo se encontró en Cuxhuacán ($<0.001 \mu\text{g}/\text{m}^3$) y el máximo en Nonoalco ($5.861 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Las comunidades de Chiconcoac, Tolago, Malila y Nonoalco tuvieron medias de Mn en aire por encima de $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$, el nivel mínimo para neurotoxicidad establecido por la ATSDR (2000). Los descriptivos se muestran en la Tabla 5.2.

Tabla 5.2. Media, mediana, número de mediciones, mínimos y máximos de las concentraciones de Mn extramuros por comunidad ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

	Media	Mediana	Número de mediciones	Mínimo	Máximo
Chiconcoac	0.328	0.262	6	0.099	0.690

Tolago	0.817	0.292	6	0.158	2.649
Malila	0.457	0.270	20	0.036	1.607
Nonoalco	2.038	1.534	8	0.250	5.861
Cuxhuacan	0.057	0.037	20	0.000	0.188
Huitznopala	0.047	0.041	8	0.010	0.114
Santa Mónica	0.041	0.021	7	0.014	0.114
Tlaltepingo	0.067	0.059	6	0.050	0.108
Total	0.464	0.097	81	0.000	5.861

La Figura 5.2 muestra al número de sujetos clasificados como de alta o baja exposición por comunidad, dependiendo de la cercanía de su vivienda con la planta minera y su nivel de exposición. De las comunidades cercanas (Chiconcoac, Tolago, Malila y Nonoalco), 159 sujetos (55%) se encontraron en contacto con niveles de Mn en aire superiores a la norma establecida por la ATSDR (2000), y lo mismo para 51 sujetos (18%) de las comunidades lejanas (Huitznopala, Tlaltepingo, Sta. Mónica y Cuxhuacán). De la muestra estudiada, se observó que 121 mujeres (72%) y 89 hombres (75%) se encontraban por encima de $0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (73% en total).

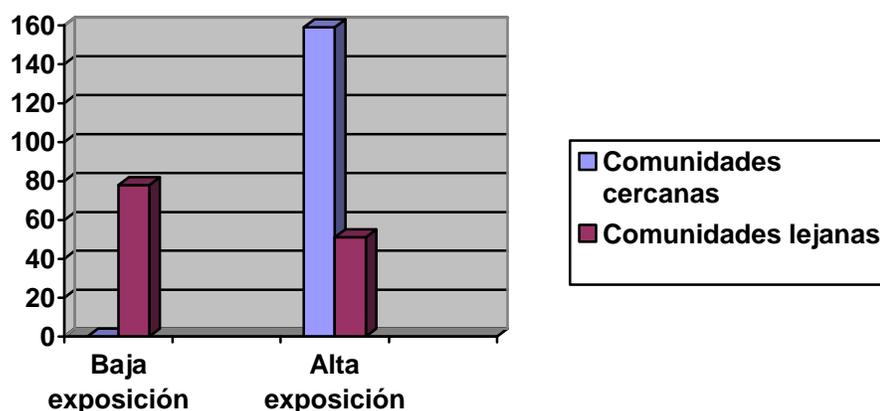


Figura 5.2. Número de sujetos clasificados como de alta o baja exposición de acuerdo con sus niveles asignados de Mn en aire, por comunidad.

NIVELES DE MANGANESO EN SANGRE

Se obtuvo una media total de Mn en sangre de $9.5 \mu\text{g}/\text{l}$. La Tabla 5.3 muestra los descriptivos para cada comunidad. Las medias de Nonoalco y Malila estuvieron

por encima de los 10 µg/l, el nivel máximo recomendado por la ATSDR (2000). El nivel mínimo de Mn en sangre encontrado fue de 2.20 µg/l, en Huitznopala, y el máximo de 26.50 µg/l, en la comunidad de Malila.

Tabla 5.3. Media, mediana, mínimo y máximos de concentraciones de Mn en sangre por comunidad (µg/l)

	Media	Mediana	Mínimo	Máximo
Cuxhuacán	8.18	7.30	4.30	20.00
Tlaltepingo	7.63	6.20	3.30	17.40
Chiconcoac	8.03	7.10	3.80	16.60
Tobago	8.56	8.30	3.50	17.40
Huitznopala	8.22	8.00	2.20	19.60
Sta. Mónica	9.52	8.75	4.20	20.10
Nonoalco	11.32	11.00	6.00	23.50
Malila	13.01	11.00	5.00	26.50
Total	9.52	8.50	2.20	26.50

De la muestra estudiada 30 hombres (25%) y 75 mujeres (45%), 105 en total, mostraron niveles de Mn en sangre mayores a los 10 µg/l (37% en total). Las medias para hombres y mujeres fueron de 8.52 y 10.22 µg/l, respectivamente ($p < 0.001$). La Figura 5.3 muestra al número de sujetos clasificados como de altos o bajos niveles de Mn en sangre, por comunidad. De las comunidades cercanas, 73 sujetos (25%), y de las comunidades lejanas, 32 sujetos (11%) mostraron niveles de Mn en sangre superiores a la norma establecida.

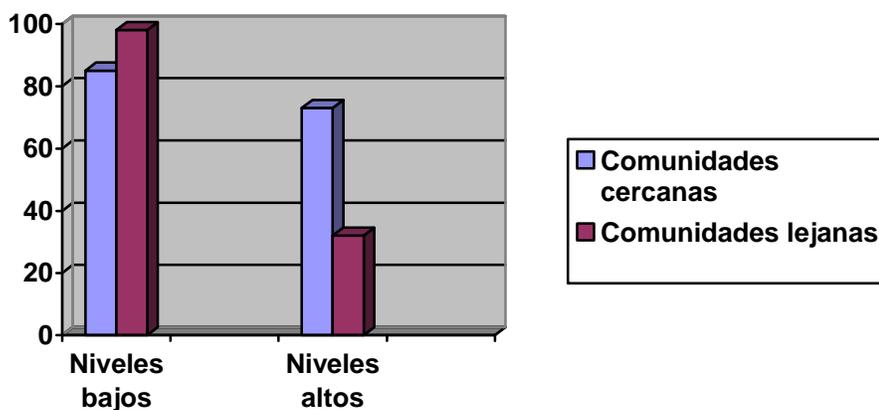


Figura 5.3. Número de sujetos clasificados como de altos o bajos niveles de Mn en sangre, por comunidad.

En cuanto a la relación de ambas variables de exposición, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la concentraciones de Mn en aire y las concentraciones de Mn en sangre ($R=0.199$, $p<0.01$).

REGRESIÓN LOGÍSTICA

La Tabla 5.4 muestra los resultados de la regresión logística llevada a cabo con las concentraciones de Mn en aire como variable independiente. Se observa como factor de riesgo ($OR>1$) en la ejecución de la prueba de *span* de dígitos ($OR=1.75$, $p=0.043$). La edad resulta factor de riesgo significativamente en la prueba de estado cognitivo general (MMSE), *span* de dígitos y tareas relacionadas con lenguaje, memoria y visoconstrucción. La escolaridad resulta, por el contrario, factor de protección ($OR<1$) altamente significativo en todas las tareas cognitivas, y sólo deja de tener influencia en los puntajes relacionadas con depresión (Beck e IDG). En cuanto al género, los hombres muestran estar en mayor riesgo de presentar una ejecución deficiente en MMSE, *span* de dígitos y visoconstrucción.

Tabla 5.4. Resultados del análisis de regresión logística tomando como variable independiente las concentraciones de Mn en aire, y ajustando por edad, escolaridad y género

Prueba	Mn en aire ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Edad (años)	Escolaridad (años)	Género
	OR	OR	OR	OR
Mini Mental State Examination	1.19	1.03**	0.76**	0.46**
<i>Span</i> de dígitos	1.75**	1.03**	0.80**	0.53**
Fluidez verbal semántica	0.81	0.98	0.70**	1.51
Fluidez verbal fonológica	1.31	1.00**	0.69**	1.06
Visoconstrucción	0.98	1.02**	0.74**	0.44**
Memoria verbal	1.16	1.03**	0.83**	1.39

Memoria visual codificación	0.98	1.02	0.72**	0.76
Memoria visual evocación	1.05	1.03**	0.79**	0.73
Escala de Beck	0.55	1.03	0.993	0.41
Escala de depresión geriátrica	2.13	0.98	0.70*	1.15

** p<0.05 * p<0.1

La Tabla 5.5 muestra los resultados del análisis de regresión logística realizado con las concentraciones de Mn en sangre como variable independiente. En este caso el Mn se asoció como factor de riesgo en la ejecución de la prueba de estado cognitivo general (MMSE) (OR=1.17, p=0.05). Se observa la escolaridad como factor de protección en casi todas las pruebas, excepto en *span* de dígitos y en la puntuación de la escala de depresión (Escala de Beck)¹. En este caso el género no resulta significativo en ninguna de las ejecuciones.

Tabla 5.5. Resultados del análisis de regresión logística tomando como variable independiente las concentraciones de Mn en sangre, y ajustando por edad, escolaridad y género

Prueba	Mn en sangre (µg/l)	Edad (años)	Escolaridad (años)	Género
	OR	OR	OR	OR
Mini Mental State Examination	1.17**	1.01	0.65**	1.30
<i>Span</i> de dígitos	1.01	1.03	0.85*	0.49
Fluidez verbal semántica	1.00	0.97	0.70**	1.55
Fluidez verbal fonológica	1.02	0.98	0.67**	2.27
Visoconstrucción	0.99	1.03	0.81**	0.97
Memoria verbal	1.03	1.02	0.80**	2.73*
Memoria visual codificación	0.95	1.04*	0.77**	1.28
Memoria visual evocación	0.95	1.02	0.74**	0.76

¹ En este análisis no se incluyó el Inventario de Depresión Geriátrica, por el bajo número de sujetos con niveles de Mn en sangre mayores a los 10 µg/l, mayores de 60 años.

Escala de Beck	0.96	1.03	1.02	0.67
----------------	------	------	------	------

** p<0.05 * p<0.1

VI

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La media de edad en años de la muestra estudiada fue de 44.7 (hombres: 47.6, mujeres: 42.6), y está asociada con el tiempo de vivir en la comunidad (hombres: 40.4, mujeres: 36, total: 37.7), lo que indica un contacto crónico con Mn en aire. Estos resultados en edad son similares a los encontrados en un estudio realizado por Mergler y cols. (1999) en Quebec, Canadá, en el que se realizó una evaluación de funciones cognitivas a una muestra de sujetos ambientalmente expuestos (hombres: 45.1 años, mujeres: 43.4 años). La edad fue significativa como factor de riesgo sobre las funciones cognitivas. Esto ha sido documentado por Lezak (2004), y explicaría que aquellos sujetos con edad avanzada podrían ser especialmente vulnerables a la exposición por inhalación a concentraciones altas de Mn, debido al deterioro neuronal, ya que el metal también representó un factor de riesgo sobre algunas funciones cognitivas.

Al comparar los resultados de la escolaridad, se encontró una diferencia con la investigación de Mergler (1999): en este estudio el promedio fue de 4.5 para hombres y 4.7 para mujeres, mientras que Mergler y cols. reportan 13.2 para hombres y 12.3 para mujeres. En este estudio la escolaridad resultó ser un factor importante, de tipo protector, en el desempeño de pruebas neuropsicológicas, por lo que el bajo nivel de escolaridad en esta muestra podría representar un riesgo en cuanto al estado cognitivo, junto con la edad. La escolaridad representa un factor determinante en la ejecución de pruebas neuropsicológicas, como lo ha demostrado Ostrosky-Solís y cols. (1998). En el caso de los sujetos estudiados, la baja escolaridad podría eliminar dicho factor “de protección”, y por lo tanto disminuir la posibilidad de contar con una reserva cerebral (Satz, 1993) que permita compensar los efectos nocivos que el Mn pueda tener sobre el SNC. La escolaridad tiene influencia sobre el funcionamiento cognitivo, y un buen nivel de ésta suele permitir una mejor ejecución en sujetos con daño cerebral que en sujetos normales, pero analfabetas (LeCarrett y cols., 2003). Estos datos muestran

que la baja escolaridad representan una desventaja para los sujetos de esta investigación, y lleva al cuestionamiento de si las normas ambientales para la prevención de neurotoxicidad tendrían que ser distintas en función del grado de desarrollo educativo y socioeconómico de cada país.

En el presente estudio la media de concentración de Mn en sangre fue de 9.5 µg/l, y el 37% de los sujetos tuvieron niveles de Mn en sangre mayores a la concentración media establecida por otros estudios (Santos-Burgoa y cols., 2001), lo que podría indicar un nivel de exposición importante. Además, esta media de concentración es mayor a la obtenida en otros estudios en donde se han encontrado alteraciones cognitivas: 7.5 µg/l (Mergler y cols., 1999) y 7.6 µg/l (Bowler y cols., 1999). En el estudio de Mergler (1999) el valor de 7.5 µg/l, utilizado como punto de corte para alta concentración, fue asociado con una pobre ejecución en tareas de aprendizaje y evocación. Roels y cols. (1987) encontraron alteraciones neurológicas en una muestra de trabajadores con una media de Mn en sangre de 10 µg/l, y Kondakis y cols. (1989) con una media de 15.8 µg/l. Los resultados del análisis estadístico indican una asociación entre el Mn en sangre como factor predictivo de riesgo y las puntuaciones del MMSE. Lezak (2004) recomienda la utilización de pruebas de tamizaje general del estado cognitivo como parte de la valoración neuropsicológica, además de la inclusión de pruebas específicas para cada función cognitiva. El puntaje total del MMSE representa una valoración del estado cognitivo general, y por los resultados estadísticos esta prueba podría ser considerada en futuras investigaciones para la exploración general de alteraciones cognitivas en estudios de toxicidad por Mn, así como para la valoración clínica de sujetos en riesgo. Los resultados obtenidos con el MMSE coinciden con los de Santos-Burgoa y cols. (2001), quienes lo utilizaron en un estudio piloto llevado a cabo en esta misma región manganesífera, y encontraron que el Mn en sangre representaba un factor de riesgo para ejecuciones deficientes en esta prueba. Así, el MMSE podría ser incluido en programas de comunicación de riesgos y prevención para las comunidades.

En este estudio se encontró una diferencia significativa, en cuanto al género, entre los niveles de Mn en sangre, presentando las mujeres los niveles más altos. Esto concuerda con lo encontrado por Baldwin y cols. (1999), quienes concluyen un efecto diferencial en el metabolismo, que podría ser de tipo digestivo, aunque los autores no profundizan al respecto. De acuerdo con estos autores las mujeres retienen mayor cantidad de Mn que los hombres. Sin embargo no existe evidencia hasta el momento de que las mujeres estén en mayor riesgo por exposición a Mn, por lo que se recomienda mayor investigación para poder diferenciar perfiles farmacocinéticos entre géneros, con el objetivo de determinar mayor vulnerabilidad a toxicidad por exposición al metal. Debe mencionarse que de acuerdo con la ocupación predominante de cada género en la muestra estudiada, es probable que las mujeres se encuentren en contacto continuo con niveles elevados de Mn en el ambiente, a diferencia de los hombres, cuyos trabajos podrían requerirles mayor movilidad.

De acuerdo con Tjälve y Henriksson (1999), el Mn por vía inhalada representa el mayor riesgo en lo que a exposición a este metal se refiere, por su capacidad para ser captado por bulbo olfatorio, transportarse de forma interneuronal e introducirse en el SNC sin la intervención de la barrera hematoencefálica. Con base en esto Mergler y Baldwin (1997) y Baldwin y cols. (1999) proponen como mejor indicador de exposición a Mn inhalado la medición de partículas del metal suspendidas en aire. En esta investigación se encontraron medias de los niveles de Mn en aire por encima de la norma ($0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$) en cuatro comunidades. El 73% de los sujetos estaban en contacto con niveles de Mn en aire mayores a esta norma, la mayoría de ellos residentes de las comunidades cercanas a las plantas de procesamiento. Esto representa un aspecto crítico en lo que a intoxicación y evaluación de riesgos se refiere, ya que en otros estudios se han encontrado alteraciones neurológicas, típicas del manganismo (problemas motores principalmente) así como cognitivas y emocionales, con niveles menores (Lucchini y cols., 1995, Mergler y Baldwin, 1997).

En esta investigación encontramos una asociación entre el Mn en aire, como factor de riesgo, y las ejecuciones neuropsicológicas relacionadas con la atención (*span* de dígitos). Estos resultados concuerdan con lo obtenido por Lucchini y cols. (1995), en donde se observó alteración en pruebas de símbolos en dígitos, una prueba considerada para evaluar atención y concentración (Lezak, 2004). En un estudio comparativo de casos y controles realizado con niños expuestos de forma no ocupacional por He y cols. (1994), se encontró una relación inversa entre Mn en sangre y ejecuciones neuropsicológicas, entre las que se encontraba *span* de dígitos.

Por otro lado, Mergler y cols. (1999) no reportan resultados significativos al utilizar el *span* de dígitos en el caso de hombres, y al contrario de lo esperado, encuentran una mejor ejecución en mujeres con altos niveles de Mn en sangre, lo que atribuyen al procedimiento estadístico, o a un efecto excitador del Mn en el organismo. Aquí se encontró que los hombres se encontraban en mayor riesgo de ejecutar deficientemente la prueba de *span* de dígitos, lo que podría indicar una mayor vulnerabilidad que en el caso de las mujeres. No se tiene información hasta el momento de que las pruebas que evalúan atención y memoria a corto plazo, como es el caso del *span* de dígitos, sean mejor realizadas por uno u otro género en estudios de sujetos normales, a diferencia de las ejecuciones relacionadas con habilidades visoespaciales o cálculo (Lezak, 2004). Al respecto puede pensarse que la edad, mayor de forma significativa en los hombres de la muestra, genere una desventaja para éstos, ya que también se encontraban en mayor riesgo de presentar un decremento cognitivo general y alteraciones en visoconstrucción, aunque sólo la atención se encontraba en riesgo en presencia de concentraciones altas de Mn en aire.

En el caso específico de la exposición a altas concentraciones de Mn, las áreas afectadas en el SNC son los ganglios basales (Calne, 1997). Estas estructuras, que forman parte de la vía extrapiramidal, además de estar involucradas en la regulación del movimiento (Fauci, 1998), han sido asociadas con diferentes

funciones cognitivas, entre las que se encuentran la atención (Rektor y cols., 2005), memoria de trabajo (Lewis y cols., 2004) y habilidades visoespaciales; así como con los trastornos obsesivo-compulsivo, esquizofrenia y déficit de atención (Lezak, 2004); y funciones ejecutivas (Nieoullon, 2002). De acuerdo con Nieoullon y Coquerel (2003) los ganglios basales están involucrados en la regulación de la atención por su conexión con la corteza prefrontal a través de los núcleos ventriculares del tálamo. Estos autores proponen que la dopamina, presente entre otras estructuras, en los ganglios basales, podría estar relacionada con el desarrollo de la especificidad de las funciones cognitivas, por su acción trófica durante la ontogénesis. Por su parte, Posner y Di Girolamo (1998) proponen a los ganglios basales como estructuras importantes en el mantenimiento de la atención ejecutiva, por ser el origen de la entrada dopaminérgica a la corteza cingulada anterior, que a su vez está relacionada con las capacidades de planeación, detección de errores y novedades, así como identificación y control de situaciones conflictivas. Esto ha sido confirmado por estudios de lesión (RB y cols., 2002), así como con técnicas de imagen (Huettel y cols., 2004). RB y cols. (2002), reportan dificultades para regular la atención ante estímulos novedosos tras una lesión quirúrgica de *globus pallidus*. Además, también se presentan déficits de atención en fases iniciales de enfermedades neurodegenerativas que afectan a los ganglios basales, como el caso de la Enfermedad de Parkinson (EP)(Alonso-Prieto y cols., 2003, Perea-Bartolomé, 2001). Estos pacientes tienen especial dificultad para la evaluación de información nueva, el cambio de *set* mental y dificultades para iniciar actos motores o procesos cognitivos (Ostrosky-Solís, 2000, Gauntlett-Gilbert y cols., 1999), lo que indica la relación de ganglios basales con la corteza prefrontal. Esta relación también ha sido confirmada por una investigación realizada con la misma población de esta tesis, llevada a cabo por Rodríguez-Agudelo y cols. (en prensa) en la que se investigaba las alteraciones motoras asociadas a exposición a Mn. Estos autores reportan alteraciones en movimientos que requieren una anticipación y organización dinámica, en función de un problema de organización, planeación y evaluación de la conducta motora descrito por Luria (1980). A partir de este estudio, y junto con Rodríguez-Agudelo y cols.

(en prensa), Mergler y cols. (1999) y Bowler y cols. (1999), se muestra que las alteraciones motoras ampliamente documentadas podrían estar relacionadas con un impedimento en el control ejecutivo, en el que la atención está involucrada.

Se ha reportado que la atención es una de las funciones comprometidas en la sintomatología precoz de intoxicación crónica por metales (Mergler, 2001). Según Peper (1999), los problemas de atención y concentración son los más representativos en el caso de daño por sustancias neurotóxicas. De acuerdo con esto, el hallazgo obtenido de la asociación entre los niveles de Mn en aire y la atención hacen pensar en la posibilidad de que esta función sea el indicador inicial de una serie de alteraciones posteriores que podrían presentarse si la exposición a niveles elevados del metal es continua. De esta forma, el que las otras funciones cognitivas exploradas (memoria, lenguaje y visoconstrucción) no fueran significativas no implica que posteriormente no lo sean. Además la asociación entre las concentraciones altas de Mn en sangre y las bajas puntuaciones en el MMSE podría indicar un deterioro cognitivo general incipiente que podría agravarse por la influencia de la edad y la baja escolaridad, como se vio antes. Un estudio longitudinal podría confirmar o rechazar esta hipótesis.

En esta investigación no se encontró que existiera una alta prevalencia de depresión. Esto coincide con el estudio de Bowler y cols. (1999), realizado con una población no ocupacionalmente expuesta, en el que no se encontró a la depresión como una alteración significativa del estado de ánimo, mientras que otras alteraciones emocionales como ansiedad, nerviosismo e irritabilidad sí lo fueron. La depresión suele estar presente en trastornos degenerativos relacionados con los ganglios basales, como en el caso de la Enfermedad de Parkinson y la Corea de Huntington (Gil, 1999). La baja prevalencia de depresión representa no sólo un hallazgo importante en lo referente a la relación del Mn con estado afectivo, sino que implica una mayor confiabilidad en los resultados neuropsicológicos obtenidos, ya que la depresión puede ser una variable confusora en el desempeño de este tipo de pruebas, especialmente en las referente a procesos mnésicos y

atencionales. Para futuras investigaciones sería recomendable la exploración a profundidad de alteraciones tanto afectivas como por ansiedad que pudieran estar presentes en este tipo de poblaciones, ya que, como en el caso de las funciones cognitivas evaluadas, el estado afectivo también podría ser afectado por un exposición continua.

No existe a la fecha un biomarcador infalible de exposición a Mn (Mergler y cols., 1999) que ofrezca una medida de la dosis acumulada, o de exposición en un momento determinado. Parece haber poca consistencia en cuanto a las relaciones entre parámetros biológicos de exposición a Mn (sangre, orina, cabello) y medidas de exposición externa. Una de las principales aportaciones de este estudio es la relación significativa encontrada entre Mn en sangre y Mn en aire. Para futuras investigaciones se sugiere continuar con la medición de ambas variables de exposición a Mn para lograr consistencia en la relación del metal con alteraciones neurológicas y neuropsicológicas. Ambas variables podrían ser, además, contrastadas con otros datos provenientes de los niveles de Mn en suelo, agua y/o cultivos para identificar mejor la vía de administración de mayor riesgo, así como la plausibilidad de diversos biomarcadores (sangre, orina, cabello, etc.) para indicar el grado de intoxicación de manera confiable, y posteriormente asociar estos datos con medidas de tipo conductual.

El presente estudio se llevó a cabo con monitores de aire con filtros de teflón distribuidos en las comunidades a partir de la elaboración previa de mapas, de los cuales se tomaron mediciones de 28 monitores. Una limitación metodológica en esta investigación es la asignación de valores de Mn en aire a una cantidad variada de sujetos en función de la cercanía con el monitor, lo que disminuye la posibilidad de conocer el nivel exacto del metal al cual está expuesto cada sujeto. Para futuras investigaciones se recomienda la utilización de monitores personales que eliminen este sesgo en la investigación, y que permitan un desarrollo estadístico más confiable.

Como se dijo antes, no existe una relación dosis-respuesta en lo que a exposición a niveles altos de Mn se refiere. Sin embargo, estoy de acuerdo con Mergler (1999) y Peper (1999) en que el efecto de deterioro del Mn sobre el organismo, especialmente el SNC, puede ser progresivo y en proporción al tiempo e intensidad de la exposición. Considero que la evaluación neuropsicológica se hace entonces imprescindible en el seguimiento de poblaciones en riesgo por neurotoxicidad, tomando en cuenta que las alteraciones conductuales pueden manifestarse sin un correlato específico anatomopatológico obtenido por medios tecnológicos actuales. El dilema de la reversibilidad/irreversibilidad de los efectos del Mn sobre el SNC y su correspondiente manifestación conductual no tendría que adquirir importancia en un contexto de salud ambiental en el que otros factores psicosociales, como la baja escolaridad y la edad, pueden acentuar el daño a las funciones cognitivas de los habitantes de las comunidades. Para poder identificar con mayor precisión el grado de severidad que la exposición a concentraciones altas de Mn pueda tener sobre estas personas, sería recomendable adicionar una evaluación de la calidad de vida, en la que sea evaluado el grado de efectividad con el que las actividades cotidianas son llevadas a cabo.

La identificación del impacto sobre la salud por exposición a concentraciones altas de Mn conlleva generar propuestas de gestión ambiental sustentables y participativas que mejoren la calidad de vida de los sujetos en riesgo (Riojas-Rodríguez, 2004). Con este propósito, el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INNN) y el Programa Universitario del Medio Ambiente de la UNAM (PUMA) participan en el desarrollo de un programa integrado de gestión del ecosistema (en el que los resultados de esta investigación son incluidos) para disminuir la exposición a Mn por parte de los habitantes de la región. Esto incluye un acuerdo con las autoridades y los representantes de las plantas de procesamiento para el establecimiento de medidas sanitarias, un programa de comunicación de riesgos y una actualización constante de acuerdo con hallazgos nuevos e información respecto a los riesgos y

efectos de exposición a Mn (Riojas-Rodríguez, 2004). También se planea una investigación acerca del efecto del Mn sobre las funciones cognitivas en niños, una población particularmente en riesgo.

Ya que las alteraciones en el funcionamiento cognitivo pueden ser los primeros indicadores de daño al SNC por intoxicación a metales y otras sustancias neurotóxicas, considero que la presencia del psicólogo en actividades como valoración, prevención, intervención y comunicación de riesgos, se vuelven de suma importancia dentro de contextos laborales o ambientales en los que la salud de la población se encuentre en riesgo. Es importante recalcar también la necesaria colaboración interdisciplinaria que debe existir en este tipo de estudios, ya que la perspectiva de diversos especialistas puede contribuir a mejores propuestas de solución.

Este estudio es el primero en llevarse a cabo en población mexicana expuesta no ocupacionalmente a altas concentraciones ambientales de Mn. Esto establece la pertinencia de la investigación, ya que la mayor parte de lo reportado en la literatura científica está relacionado con muestras expuestas a concentraciones altas de Mn de forma laboral, como en el caso de mineros y trabajadores de plantas fundidoras (Baldwin y cols., 1999). La exposición ocupacional a Mn suele tener concentraciones más altas que la ambiental. Sin embargo, la primera es intermitente, mientras que la segunda es continua (Hudnell, 1999). Se propone llevar a cabo investigación multidisciplinaria que indague sobre los efectos posteriores y a largo plazo de la exposición crónica a Mn, así como colaborar con las autoridades para el desarrollo de normas ambientales que busquen una mejoría en la calidad de vida de las comunidades en riesgo. Finalmente, queda pendiente la detección, el análisis, la evaluación y la rehabilitación de cuadros clínicos individuales con sintomatología neurológica y/o psiquiátrica, que contribuyan al esclarecimiento del efecto del Mn sobre las funciones cognitivas. El establecimiento de

El hallazgo principal de este estudio es la presencia de alteraciones en la atención, asociadas con exposición a Mn en ambientes no ocupacionales. Se muestra la utilidad de incluir pruebas de rastreo general sensibles a la toxicidad por metales, así como la inclusión de medidas de exposición externas e internas. Para futuras investigaciones relacionadas con exposición a Mn sería importante incluir pruebas neuropsicológicas especializadas en atención y orientación que clarifiquen los datos obtenidos, y de esta forma lograr establecer una batería neuropsicológica sensible al daño por este metal, y adaptarla a población mexicana. El seguimiento en la valoración neuropsicológica de esta población puede contribuir en la prevención de lesiones al SNC que llegaran a ser irreversibles.

REFERENCIAS

Alonso-Prieto, E., Esteban EM., Trujillo-Matienzo, C., Lara-Fernández GE., Rousso-Viota, T. & Cordero-Eiriz, A. (2003). *Specific alterations in attention in the early stages of Parkinson's disease*. Revista de Neurología, 36:1015-1018.

Alves, G., Thiebot, J., Tracqui, A., Delangre, T., Guedon, C. & Lerebous, E. (1997). *Neurologic disorders due to brain manganese deposition in jaundiced patient receiving long term parenteral nutrition*. Journal of Parenteral Nutrition, 21, 41-45.

Andersen M.E., Gearhart J. M. & Clewell H.J. (1999). *Pharmacokinetic data needs to support risk assessment for inhaled and ingested manganese*. Neurotoxicology, 20,161-172.

Aschner, M. (1997). *Manganese uptake and distribution in Central Nervous System*. Abstract of the 15th International Neurotoxicology Conference, Little Rock, Arkansas, Oct 26-29, pp 5.

Aschner, M., Vrana, K. & Zheng, W. (1999). *Manganese uptake and distribution in the Central Nervous System (CNS)*. Neurotoxicology, 20, 173-180.

ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry (Agencia para el Registro de Enfermedades y Sustancias Tóxicas). (2000). *Toxicological profile for manganese. (Update)*. New Jersey: Department of Health and Human Services, Hazardous Substance Fact Sheet.

Baldwin, M., Mergler, D., Larribe, F., Bélanger, S., Tardif, R., Bilodeau, L. & Hudnell, K. (1999). *Bioindicator and exposure data for a population based study of manganese*. Neurotoxicology, 20, 327-342.

Barbeau, A., Inoué, N. & Cloutier, T. (1976). *Role of manganese in dystonia*. Advanced Neurology, 14, 339-352.

Barr, M. & Kiernan, J. (1994). *El sistema nervioso humano: un punto de vista anatómico*. (5ª edición). México: Harla.

Beck, A.T. (1978). *Beck Depression Inventory*. EUA: The Psychological Corporation.

Benton, A.L. (1983). *Contributions to neuropsychological assessment*. Nueva York: Oxford University Press.

Bowler, R.M., Mergler, D., Sassine, M-P., Larribe, F. & Hudnell, K. (1999). *Neuropsychiatric effects of manganese on mood*. Neurotoxicology, 20, 367-378.

Calne, D.B. (1997). *Neurological aspects, imaging and parkinsonian features of manganese neurotoxicity*. Abstract of the 15th, International Neurotoxicology Conference, Little Rock, Arkansas, Oct 26-29, pp 11.

Carrión L. (1995). *Manual de neuropsicología humana*. México: Siglo XXI.

Chia, S.E., Foo, S.C., Gan, S.L., Jeyaratnam, J. & Tian, CS. (1993). *Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore*. Scandinavian Journal of Environmental Health, 19, 264-270.

Chu, N.-S., Huang, C.-C. & Calne, D.B. (1996). *Sympathetic skin response and RR interval variation in manganese and a comparison with Parkinson's disease*. Parkinson Related Diseases, 2, 23-28.

Collier, H.E. (1938). *The mental manifestations of some industrial illnesses*. Documento presentado en la reunión de la Industrial British Psychological Association.

Cook, D.G., Fahn, S. & Brait, K.A. (1974). *Chronic manganese intoxication*. Archives of Neurology, 30, 59-64.

Coren, S., Ward, L. & Enns, J. (2001). *Sensación y percepción*. México: McGraw Hill.

Cotzias, G.C., Horiuchi, K., Fuenzalida, S. & Mena, I. (1968). *Chronic manganese poisoning: Clearance of tissue manganese concentrations with persistence of the neurological picture*. Neurology, 18, 376-382.

Couper, J. (1837). *On the effects of manganese when inhaled into the lungs*. British Annual of Medicine and Pharmacology, 1, 41-42.

Crossgrove, J. & Zheng, W. (2004). *Manganese toxicity upon exposure*. NMR in Biomedicine, 17, 544-553.

Crump, K.S. & Rosseau, P. (1999). *Results from eleven years of neurological health surveillance at a manganese oxide and salt producing plant*. Neurotoxicology, 20, 273-286.

Davidsson, L., Lonnerdall, B., Sandstrom, B. & Krunz, C. (1989). *Identification of transferrin as the major plasmatic carrier protein of manganese introduced orally and intravenously or after in vitro addition in the rat*. Journal of Neuroscience, 119, 1461-1464.

Davis, J.M. (1998). *Methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl: health risk uncertainties and research directions*. Environmental Health Perspectives, (Suppl.) 1, 191-201.

Díaz-Olavarrieta, C., García, C. (1995). *Compendio de pruebas neuropsicológicas para la investigación clínica en pacientes neurológicos y psiquiátricos*. México: Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Ellis, AW. & Young, A. (1982). *Human cognitive neuropsychology*. Reino Unido: Erlbaum.

Eriksson, H., Tedroff, J., Thuomas, K.A., Aquilonus, S.M., Hartvig, P., Fath, K.J., Bjurling, P., Langstrom, B., Hedstrom, K.G. & Heilbronn, E. (1992). *Manganese induced brain lesions in macaca fascicularis as revealed by positron emission tomography and magnetic resonance imaging*. Archives of Toxicology, 66, 403-407.

Fauci, A. (ed.) (1998). *Harrison's principles of internal medicine*. USA: McGraw Hill.

Fishman, J.B., Handrahan, J.B., Rubir, J.B., Connor, J.R. & Fine, R.E. (1985). *Receptor mediated transcytosis of transferrin across the blood-brain barrier*. Journal of Cellular Biology, 101, 423A.

Folstein, M.F. & Folstein, S.E. (1975). *Mini-Mental State Examination*. Journal of Psychiatric Research.

Freeland-Graves, Behmardi, F., Bales, C.W., Dougherty, V., Lin P., Crosby, J.B. & Trickett, P.C. (1988). *Metabolic balance of manganese in young men consuming diets containing five levels of dietary manganese*. Journal of Nutrition, 118, 764-773.

Gauntlett-Gilbert, J., Roberts, R. & Brown, V. (1999) *Mechanisms underlying attentional set-shifting in Parkinson's disease*. Neuropsychologia, 37, 605-616.

Gazzaniga, M.S. (1987). *Perceptual and attentional processes following callosal section in humans*. Neuropsychologia, 25, 119-133.

Gibbons, R.A., Dixon, S.N., Hallis, K., Russell, A.M., Sanson, B.F. & Symonds, H.W. (1976) *Manganese metabolism in cows and goats*. Biochemical Biophysics Acta, 44, 1-10.

Gil, R. (1999). *Neuropsicología*. España: Masson.

Greger, J. L., Cindy, D.D., Suttie, J.W., & Lyle, B.J. (1990). *Intake, serum concentrations and urinary excretion of manganese by adult males*. American Journal of Clinical Nutrition, 51, 457-461.

Gregus, Z. & Klaassen, C.D. (1986). *Disposition of metals in rats: a comparative study of fecal, urinary and biliary excretion and tissue distribution of eighteen metals*. Toxicology and Applied Pharmacology, 85, 24-38.

Hamai, D. & Bondy, S.C. (2004). *Oxidative basis of manganese neurotoxicity*. Annals New York Academy of Sciences, 1012, 129-141.

Hauser, R. A., Zesiewicz, T. A., Martinez, C., Rosemurgy, A. S. & Olanow, C. W. (1996). *Blood manganese correlates with brain magnetic resonance imaging changes in patients with liver diseases*. Canadian Journal of Neurological Sciences, 23, 95-98.

He, P., Liu, DH & Zhang, GQ. (1994). *Effects of high-level-manganese sewage irrigation on children's neurobehavior*. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 28(4), 216-218.

Hill, J.M. & Switzer, R.C. III. (1984). *The regional distribution and cellular localization of iron in the rat brain*. Neuroscience, 11, 595-603.

Huang, C.-C., Chu, N.-S., Lu, C.-S., Wang, J.-D., Tsai, J.-L., Tzeng, J.-L., Wolters, E.C. & Calne, D.B. (1989). *Chronic manganese intoxication*. Archives of Neurology, 46, 1104-1106.

Hudnell, H. (1999). *Effects from environmental Mn exposure: a review of the evidence from non-occupational exposure studies*. Neurotoxicology, 20, 379-398.

Huettel, S.A., Misiurek, J., Jurkowsky, A.J. & McCarthy, G. (2004). *Dynamic and strategic aspects of executive processing*. Brain Research, 12, 78-84.

Iregren, A. (1990) *Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese*. Neurotoxicology and Teratology, 12, 673-675.

Ishihara, N. & Matsushiro, T. (1986). *Biliary and urinary excretion of metals in humans*. Archives of Environmental Health, 41, 300-324.

Johnson, M.A., Baier, M.J., Greger, J.L. (1982) *Effects of dietary tin or zinc, copper, iron, manganese, and magnesium metabolism of adult males*. American Journal of Clinical Nutrition, 35, 1332-1338.

Jonderoko, G., Ciesielski, M., Gabriel, A., Dyczek, E., Marcisz, C.Z. & Niedziela, A. (1979) *Psychological and neurological disturbances and an increased accident rate among workers exposed to high manganese concentration*. International Review of Applied Psychology, 28, 33-36.

Jurado, S., Villegas, M., Méndez, L., Rodríguez, F., Loperena, V. & Varela, R. (1998). *La estandarización del Inventario de Depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México*. Salud Mental, 3, 26-31.

Kaplan, E. (1979). *Evaluación de la afasia y de trastornos similares*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.

Keen, C.L. (1995). *Overview of manganese toxicity, proceedings of the workshop on the bioavailability and oral toxicity of manganese*. EUA: USEPA, Environmental Criteria and Assessment Office.

Keenan, F.J. (1997). *Occupational and environmental sources of manganese exposure*. Abstract of the 15th International Neurotoxicology Conference, Little Rock, Arkansas, Oct 26-29, pp 1.

Kerlinger, F. & Lee, H. (2002). *Investigación del comportamiento. Métodos de investigación en ciencias sociales*. (4ª edición). México: McGraw Hill.

Kertesz, A. (1979). *Aphasia and associated disorders*. New York: Grune & Stratton.

Knopman, D.S. & Ryberg S.A. (1989). *A verbal memory test with high predictive accuracy for dementia of the Alzheimer's type*. Annals of Neurology, 46, 141-145.

Kondakis, X.G., Makris, N., Leotsinidis, M., Prinou M. & Papapetropoulos, T. (1989). *Possible health effects of high manganese concentrations in drinking water*. Archives of Environmental Health, 44(3), 175-178.

LeCarrett, N., Lafont, S., Letenneur, L., y cols. (2003). *The effect of education on cognitive performance and its implications for the constitution of the cognitive reserve*. Developmental Neuropsychology, 23, 317-337.

Lezak, M. (2004). *Neuropsychological assessment*. (4a edición). Nueva York: Oxford University Press.

Lison D., Lardot C., Huaux F., Zanetti G. & Fubini B. (1997). *Influence of particle surface area on the toxicity of insoluble dioxide dust*. Archives of Toxicology, 71, 725-729.

Lucchini, R., Apostoli, P., Perrone, C., Placidi, D., Albini, E., Migliorati, P., Mergler, D., Sassine, M-P., Palmi, S. & Alessio, L. (1999). *Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers*. Neurotoxicology, 20, 287-298.

Lucchini, R., Selis, L., Folli, D., Apostoli, P., Mutti, A., Vanoni, O., Iregren, A. & Alessio, L. (1995). *Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure*. Scandinavian Journal of Work Environmental Health, 21, 143-149.

Lynam, D.R., Roos, J.W., Pfeiffer, G.D., Fort, B.F. & Pullin, T.G. (1999). *Environmental effects and exposures to manganese from use of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) in gasoline*. Neurotoxicology, 20, 145-150.

Luria, A.R. (1974). *El cerebro en acción*. México: Fontanella.

Luria, A.R. (1980). *Higher cortical functions in man*. (2a edición). Nueva York: Basic Books.

Mena, I. (1979). *Manganese poisoning*. En: Vinken, P.J., & Bruyn G.W. *Handbook of clinical neurology*. Amsterdam: North Holland Publishing.

Mena, I., Marin, O., Fuenzalida, S. & Cotzias, G., (1987). *Chronic manganese poisoning*. Neurology, 17, 128-136.

Mena, I., Noriuchi, K., Burke, K. & Cotzias G.C. (1969). *Chronic manganese poisoning: individual susceptibility and absorption of iron*. Neurology, 19, 1000-1006.

Mergler, D. (1996). *Manganese: the controversial metal. At what levels can deleterious effects occur?*. Canadian Journal of Neurological Sciences, 23, 93-94.

Mergler, D. (2001). *Sistema nervioso*. En Mager, J. (Eds.). *Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo* (pp 7.2-7.28). Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales.

Mergler, D. & Baldwin, M. (1997). *Early manifestations of manganese in humans: an update*. Environmental Research, 73, 92-100.

Mergler, D., Baldwin, M., Bélanger, S., Larribe, F., Beuter, A., Bowler, R., Panisset, M., Edwards, R., de Geoffroy, A., Sassine, M.-P. & Hudnell K. (1999). *Manganese neurotoxicity: A continuum of dysfunction: results from a community based study*. Neurotoxicology, 20, 327-342.

Mergler, D., Huel, G., Bowler, R., Iregren, A., Bélanger, S., Baldwin, M., Tardif, R., Smargiassi, A. & Martin, L. (1994). *Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese*. Environmental Research, 64, 151-180.

Neisser, U. (1976). *Psicología cognoscitiva*. México: Trillas.

Nelson, K., Golnick, J., Korn, T. & Angle C. (1993). *Manganese encephalopathy: utility of early magnetic resonance imaging*. British Journal of Industrial Medicine, 50, 510-513.

Nieoullon, A. (2002). *Dopamine and the regulation of cognition and attention*. Progress in Neurobiology, 67, 53-83.

Nieoullon, A. & Coquerel, A. (2003). *Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition*. Current Opinion in Neurology, 16, suppl 2:S3-9.

Olanow, C.W. (1997). *Manganese and liver disease*. Abstract of the 15th, International Neurotoxicology Conference, Little Rock, Arkansas, Oct 26-29, 1997 pp 17.

Organización Mundial de la Salud (OMS). (1981). *Manganese Environmental Health Criteria*. Geneva, 1-110.

Ostrosky-Solís, F. (2000). *Características neuropsicológicas de la enfermedad de Parkinson*. Revista de Neurología, 30, 788-796.

Ostrosky-Solís, F., Ardila, A., Rosselli, M., Lopez-Arango, G., Uriel-Mendoza, V. (1998). *Neuropsychological test performance in illiterate subjects*. Archives of Clinical Neuropsychology, 13 (7), 645-660.

Ostrosky-Solís, F., Ardila, A. & Rosseelli, M. (1999). *NEUROPSI: A brief neuropsychological test battery in spanish with norms by age and educational level*. International Journal of Neuropsychology, 5, 413-433.

Ostrosky-Solís, F., Canseco, E., Quintanar L., Navarro E., Meneses S. & Ardila, A. (1985). *Sociocultural effects in neuropsychological assessment*. International Journal of Neuroscience, 27 (1-2), 53-66.

Pal, P.K., Samii, A. & Calne, D.B. (1999). *Manganese neurotoxicity: review of clinical features, imaging and pathology*. Neurotoxicology, 20, 227-238.

Patridge, W.M., Eisenberg, J., Yang, J. (1987). *Human blood brain barrier transferrin receptor*. Metabolism, 36, 892-895.

Penalver, R. (1955). *Manganese poisoning, the 1954 Ramazzini Oration*. Industrial Medicine and Surgery, 24, 1-7.

Peña-Casanova, J. (1991). *Programa integrado de exploración neuropsicológica "Test Barcelona"*. Barcelona: Masson.

Peper, M. (1999). *Neuropsychological toxicology: selected fields of research and of application*. European Psychologist, 4, 90-105.

Perea-Bartolomé, M. (2001). *Deterioro cognitivo en la enfermedad de Parkinson*. Revista de Neurología. 32, 1182-1187.

Peters, J., Rushton, L., Jones, D., Sutton, A., Mugglestone, M. & Abrams, K. (2003). *Recommendations for systematic review and statistical synthesis in standard-setting: an evaluation of manganese review documents: ISEE-269*. *Epidemiology*, 14, S52 .

Posner, M. & DiGirolamo, G. (2000). *Executive attention: conflict, target detection, and cognitive control*. En Parasuraman, R. *The attentive brain*. EUA: MIT Press.

Pramod, P., Samii A. & Calne, D. (1999). *Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology*. *Neurotoxicology*, 20, 227-238.

Prohaska, J.R. (1987). *Function of trace elements in brain metabolism*. *Physiological Review*, 67, 858-901.

Quintanar, L. (1993). *Neuropsicología: diagnóstico y rehabilitación de pacientes con daño cerebral*. *Psi y qué*, 2, 50-57.

Rains, D. (2004). *Principios de neuropsicología humana*. México: McGraw Hill.

RB S., Harrison, J., Boulton, C., Wilson, J., Gregory, R., Parkin, S., Bain, PG., Stein, J & Aziz, TZ. (2002). *Global attentional-executive sequelae following surgical lesions to globus pallidus interna*. *Brain*, 125, 562-574.

Rektor, J., Bares, M., Brazdil, M., Kanovsky, P., Rektorova, I., Sochurkova, D., Kubova, D., Kuba, R. & Daniel, P. (2005). *Cognitive-and movement-related potentials recorded in the human basal ganglia*. *Movement Disorders*, 20, 562-568.

Reidy, T., Bowler, R., Rauch, S. & Pedroza, G. (1991). *Pesticide exposure and neuropsychological impairment in migrant farm workers*. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 7, 85-95.

Reyes, S., Beaman, P., García-Peña, C., Villa, M., Heres, J., Córdova, A. & Jagger, C. (2004). *Validation of a modified version of the Mini-Mental State Examination (MMSE) in spanish*. *Aging Neuropsychology and Cognition*, 11, 1-11.

Riojas-Rodríguez, H. (2004). *Impacto en la salud del ecosistema por actividades antropogénicas en una cuenca manganesífera*. México: Instituto de Salud, Ambiente y Trabajo. Instituto Nacional de Salud Pública.

Rodier, J. (1955). *Manganese poisoning in moroccan miners*. *British Journal of Industrial Medicine*, 12, 21-35.

Rodríguez-Agudelo, Y., Riojas-Rodríguez, H., Ríos, C., Rosas, I., Sabido, E., Miranda, J., Texcalac, J.L. & Santos-Burgoa, C. (En prensa). *Motor alterations associated to environmental exposure to manganese in Mexico*. *Science of the Total Environment*.

Roels, H., Ghyselen, P., Buchet, J.P., Ceulemans, E. & Lauwerys, R.R. (1992). *Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust*. *British Journal of Industrial Medicine*, 49, 25-34.

Roels H., Lauwerys, R., Buchet, J.-P., Genet, P., Sarhan, M.J., Hanotiau, I., de Fayes, M., Bernard, A. & Stanescu, D. (1987). *Epidemiological survey among workers exposed to*

manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indicators. American Journal of Industrial Medicine, 11, 307-327.

Roels, H., Ortega-Eslava, M.A., Robert, A. & Ceulemans, D. (1997). *Reversibility of subclinical neurotoxic effects in a cohort of workers exposed to manganese dioxide.* Abstract of the 15th International Neurotoxicology Conference, Little Rock, Arkansas, Oct 26-29, pp 13.

Santos-Burgoa, C., Ríos, C., Mercado, L.A., Arechiga-Serrano, R., Cano-Valle, F., Eden-Wynter, R.A., Texcalac-Sangrador, J.L., Villa-Barragán, J.P., Rodríguez-Agudelo, Y. & Montes, S. (2001). *Exposure to manganese: health effects on the general population, a pilot study in central Mexico.* Environmental Research, 85, 90-104.

Saric, M., Markicevic, A. & Hrustic O. (1977). *Occupational exposure to manganese.* British Journal of Industrial Medicine, 34, 114-118.

Satz, P. (1993). *Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory.* Neuropsychology, 7, 273-295.

Schuler P., Oyanguren, H., Maturana, V., Valenzuela, A., Cruz, E., Plaza, V., Schmidt, E. & Haddad, R. (1957). *Manganese poisoning.* Industrial medicine Surgery, abril, 167-173.

Sjogren, B., Gustavsson, H. & Hogstedt, C. (1990). *Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals.* British Journal of Industrial Medicine, 47, 704-707.

Sloot, W.N. & Gramsbergen, J.B. (1994). *Axonal transport of manganese and its relevance to selective neurotoxicity in the rat basal ganglia.* Brain Research, 657, 124-132.

Smargiassi, A. & Mutti, A. (1997) *Peripheral biomarkers and exposures to manganese.* Abstract of the 15th, International Neurotoxicology Conference, Little Rock, Arkansas, Oct 26-29, pp 14.

Smyth, L.T., Ruhf, R.C., Whitman, N.E. & Durgan, T. (1973). *Clinical manganism and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy.* Occidental Medicine, 15, 101-109.

Sokolov, E. (1970). *Mecanismos de la memoria.* Moscú: Editorial Universidad Estatal de Moscú.

Tanaka, S. & Lieben, J. (1969). *Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania.* Archives of Environmental Health, 19, 674-684.

Tjälve, H. & Henrikson, J. (1997). *Manganese uptake in the brain via olfactory pathways.* Abstract of the 15th, International Neurotoxicology Conference, Little Rock, Arkansas, Oct 26-29, pp 10.

Tjälve, H. & Henrikson, J. (1999). *Uptake of metals in the brain via olfactory pathways.* Neurotoxicology, 20, 181-196.

Underwood, E.J. (1977). *Trace elements in human and animal nutrition.* Academic Press, New York, pp 13-53.

USEPA. (United States Environmental Protection Agency). (1997). *Manganese, integrated risk information system (IRIS) Substance File*. Cincinnati: Office of Health and Environmental Assessment.

Van Wendel, B., Mergler, D., Wesseling, C., Henao, S., Amador, R. & Castillo, L. (2000). *Manual de pruebas neuroconductuales*. San José: Instituto Nacional de Estudios en Sustancias Tóxicas.

Wechsler, D. (1981). *Manual para la escala de inteligencia para adultos en español*. México: Manual Moderno.

Wennberg, A., Iregren, A., Struwe, G., Cizinsky, G., Hagman, M. & Johansson, L. (1991). *Manganese exposure in steel smelters: A health hazard to the nervous system*. Scandinavian Journal of Work Environmental Health, 17, 255-262.

William-Johnson, M.M. (1997). *Susceptible populations: risks for adverse health effects from exposure to excess manganese*. Abstract of the 15th, International Neurotoxicology Conference, Little Rock, Arkansas, Oct 26-29, pp 19.

Yesavage, J.A., Brink, T.L., Rose, T.L., Lum, O., Huang, V., Adey, M.B. & Leirer, V.O. (1983). *Development and validation of a geriatric depression rating scale: a preliminary report*. Journal of Psychiatric Research, 17, 37-49.

