



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE PSICOLOGÍA**

Rasgos conductuales asociados a Trastorno por Déficit  
de Atención e Hiperactividad en niños expuestos  
ambientalmente a manganeso

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
LICENCIADA EN PSICOLOGÍA

P R E S E N T A :

**MARTHA ALEJANDRA GÓMEZ LÓPEZ**

**DIRECTORA DE TESIS:** Dra. Yaneth Rodríguez Agudelo

**REVISOR:** Lic. Rodolfo Solís Vivanco

**JURADO:**

Mtra. Irma Zaldivar Martínez

Mtra. Azalea Reyes Aguilar

Lic. Olga Araceli Rojas Ramos



México, D.F.

2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	3
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	4
<b>2. CARACTERIZACIÓN QUÍMICA, FISIOLÓGICA Y EFECTOS NEUROTÓXICOS DEL MANGANESO</b>	
Aspectos generales .....	6
Fuentes de obtención .....	7
Fuentes de exposición .....	7
Límites de exposición normativos .....	9
Índices biológicos de exposición recomendados .....	10
Farmacocinética del Mn .....	10
Neurotoxicidad del Mn .....	14
Mecanismos de acción .....	16
Poblaciones vulnerables .....	17
Neurotoxicidad por Mn en adultos .....	17
Neurotoxicidad por Mn en niños .....	19
<b>3. TRASTORNO POR DEFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDA-H)</b>	
Aspectos Generales .....	20
Evaluación y diagnóstico .....	21
Escalas conductuales y su aplicación.....	25
Escala de Clasificación Conners (CPRS-RS) .....	26
Otras escalas conductuales .....	27
Comorbilidad .....	29
Etiopatogenia del TDA-H .....	29
Neuroanatomía funcional y neuroquímica .....	30

<b>4. MANGANESO Y CONDUCTAS ASOCIADAS A TDA-H .....</b>	<b>39</b>
Planteamiento del problema .....	41
Pregunta de investigación .....	42
Objetivos .....	42
Hipótesis.....	42
 <b>5. MÉTODO</b>	
Variables .....	43
Diseño .....	44
Participantes y lugar de estudio .....	44
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación .....	44
Instrumentos .....	45
Procedimiento .....	47
Análisis estadístico .....	48
 <b>6. RESULTADOS</b>	
Variables sociodemográficas .....	49
Niveles de Mn en sangre y cabello .....	51
Puntuaciones de la CPRS-RS .....	53
Modelo de regresión lineal para los puntajes de la CPRS-RS .....	54
 <b>7. DISCUSIÓN .....</b>	<b>55</b>
 <b>8. CONCLUSIONES .....</b>	<b>60</b>
 <b>9. REFERENCIAS .....</b>	<b>61</b>
 <b>10. ANEXOS .....</b>	<b>69</b>

## RESUMEN

**Introducción:** El Manganeso (Mn) es un elemento traza esencial para la vida, aunque se ha demostrado que la exposición a altas concentraciones del metal genera un efecto tóxico en el Sistema Nervioso Central (SNC). Los niños son particularmente vulnerables puesto que los sistemas metabólicos para excretar el Mn aun se encuentran en desarrollo. El Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDA-H) es una alteración orgánica que se estima afecta del 3 al 7% de la población infantil mundial. Algunos estudios han descrito conductas asociadas a TDA-H en población infantil sobreexpuesta a Mn; sin embargo, la información disponible es insuficiente y en Latinoamérica no se han reportado antecedentes. **Objetivos:** Describir conductas asociadas a TDA-H en niños de 7 a 12 años de edad expuestos de forma ambiental a Mn y establecer su asociación con concentraciones del metal en el organismo. **Método:** Participaron 79 niños residentes del municipio minero de Molango, Hidalgo, México (grupo expuesto) y 95 niños residentes del municipio de Agua Blanca en el mismo estado (grupo no expuesto); todos con características sociodemográficas similares y a quienes fue aplicada la Escala de Clasificación Connors para padres (CPRS-RS). Se tomaron mediciones de Mn en sangre y Mn en cabello para ser utilizadas como biomarcadores de exposición. Dichos biomarcadores y los puntajes de la CPRS-RS se incluyeron en un modelo de regresión lineal para establecer posibles relaciones lineales. **Resultados:** Los niños expuestos mostraron concentraciones de Mn en sangre ( $10.04 \mu\text{g/L}$ ) y cabello ( $14.2 \mu\text{g/g}$ ) significativamente mayores ( $p=0.001$ ) en comparación con el grupo de referencia ( $8.4 \mu\text{g/L} / 0.73 \mu\text{g/g}$ , respectivamente). En los modelos de regresión lineal no se encontraron relaciones significativas entre los puntajes de los índices de la CPRS-RS (Conducta Opositora, Inatención, Hiperactividad, TDA Index) y las concentraciones de Mn en sangre y cabello. **Discusión:** Los resultados muestran que esta población no presenta rasgos de TDA-H asociados a niveles altos de Mn en sangre y cabello, lo que es consistente con lo hallado en otros estudios. Este es el primer trabajo en población Latinoamericana que describe conductas asociadas a TDA-H en niños expuestos de forma ambiental a Mn por vía de inhalación.

## INTRODUCCIÓN

El Mn es un elemento traza esencial para la vida. Se halla de forma orgánica e inorgánica y existe de manera natural en el ambiente, formando principalmente sales u óxidos. Se encuentra en la tierra, aire, agua y alimentos en cantidades bajas (ATSDR, 2008). Forma parte de todos los tejidos del cuerpo humano siendo fundamental en diversos procesos fisiológicos como la síntesis de aminoácidos, lípidos, proteínas y carbohidratos (Finley & Davis, 1999).

Se ha demostrado que la exposición a Mn en altas concentraciones genera un efecto tóxico en el organismo. El cerebro es particularmente susceptible y la acumulación excesiva del metal puede causar un desorden neurodegenerativo conocido como “manganismo” con síntomas clínicos similares a la enfermedad de Parkinson (Dobson, Erikson, & Aschner, 2004). Las estructuras de los ganglios basales (núcleo caudado, putamen, globo pálido, sustancia nigra y núcleo subtalámico) representan regiones de mayor concentración (Dorman et al., 2006; Reaney, Bench, & Smith, 2006). Estudios recientes con modelos animales sugieren que regiones de la corteza prefrontal (CPF) son vulnerables a los efectos tóxicos de la exposición a Mn, principalmente, la corteza prefrontal dorsolateral (Schneider et al., 2009; Schneider et al., 2006)

Una población particularmente vulnerable a los efectos tóxicos del Mn son los niños, quienes difieren de los adultos por su susceptibilidad frente a químicos tóxicos. Los niños absorben más y excretan menos Mn (Dörner et al., 1989; Mena, Horiuchi, & Lopez, 1974). Además, el acceso de Mn en el sistema nervioso se facilita por la barrera hemato-encefálica que aún está en desarrollo. Son limitados los estudios sobre efectos neurológicos potenciales en niños sobre-expuestos a Mn por inhalación (ATSDR, 2008). Se tiene conocimiento acerca de alteraciones en áreas cognitivas específicas, sin embargo, lo que se sabe acerca del efecto del Mn sobre rasgos o alteraciones conductuales en población infantil ha sido poco estudiado.

En población infantil, la alta exposición a Mn por vía oral se ha asociado con desinhibición conductual (Ericson et al., 2007) conducta hiperactiva (Barlow, 1983; Collip, Chen, & Maitinsky, 1983), menor nivel de desarrollo y disminución de las funciones intelectuales (Riojas-Rodríguez et al., 2010; Wasserman et al., 2006; Wright, Amarasiriwardena, Woolf, Jim, & Bellinger, 2006). Niveles altos de Mn en sangre también se han asociado con un problema de aprendizaje y evocación menores (Mergler et al., 1999), además de efectos adversos en el desarrollo motor (Takser, Mergler, Hellier, Sahuquillo, & Huel, 2003).

Bouchard et.al., (2007) encontraron una asociación entre puntajes altos de los índices de hiperactividad y conducta oposicionista de la Escala de Clasificación Conners (Conners, 2001) y concentraciones altas de Mn en cabello, en un grupo de niños en edad escolar sobre-expuestos al metal por ingestión de agua potable.

El trabajo que a continuación se presenta tuvo como objetivo describir conductas asociadas a Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDA-H), mediante la Escala de Clasificación Conners (CPRS-RS) integrada por cuatro índices: conducta oposicionista, inatención, hiperactividad y TDA Index (Conners, 2001) y establecer su asociación con concentraciones de Mn en sangre y cabello en un grupo de niños de 7 a 12 años de edad, residentes del municipio minero de Molango, Hidalgo, México (grupo expuesto) y compararlos con un grupo de niños residentes del municipio de Agua Blanca del mismo estado (grupo no expuesto).

## **CARACTERIZACIÓN QUÍMICA, FISIOLÓGICA Y EFECTOS NEUROTÓXICOS DEL MANGANESO**

### **Aspectos Generales**

El manganeso (Mn) es un elemento que comprende alrededor del 0.1% de la corteza terrestre. Es el duodécimo elemento y el quinto metal más abundante en la tierra (ATSDR, 2008). Existen 300 depósitos de Mn en el mundo, con más de 44% de este metal y existen documentados de 400 a 500 millones de toneladas, principalmente en Australia, Brasil, Gabón y Sudáfrica (Riojas-Rodríguez, 2004).

México es el segundo productor de Mn en Latinoamérica y ocupa el quinto lugar a nivel mundial. El metal se utiliza principalmente para consumo interno, y una menor parte es exportado en nódulos (Riojas-Rodríguez, 2004). Las fuentes antropogénicas de Mn se destinan principalmente a la fabricación de acero, aleaciones y productos de hierro.

El Mn inorgánico es un ingrediente esencial para el acero y también es usado para la producción de baterías secas, vidrio y fuegos artificiales; en las industrias del cuero, química, textil y como fertilizante. El pigmento conocido como violeta de manganeso se ha usado en cosméticos y en algunas pinturas. El Mn orgánico se emplea en fungicidas, como aditivo para mejorar el octanaje de la gasolina (MMT) o como agente de contraste en imágenes médicas (ATSDR, 2008).

El Mn se encuentra en once estados diferentes de oxidación, siendo las formas (II) y (IV) las más comunes en el medio ambiente. La información disponible es insuficiente para caracterizar diferencias en los grados de toxicidad para cada uno de los estados de oxidación de este elemento (ATSDR, 2000).

El Mn se encuentra en todos los tejidos del cuerpo humano siendo fundamental en diversas reacciones enzimáticas como la síntesis de aminoácidos, lípidos, proteínas y carbohidratos (Finley & Davis, 1999); interviene en el funcionamiento normal del sistema inmunológico (Erikson, Syversen, & Aschner, 2005) y participa en la regulación de la energía celular proveniente de moléculas de ATP (Erikson & Aschner, 2003). En condiciones normales, el Mn también interviene en la síntesis y metabolismo de algunos neurotransmisores como dopamina y serotonina (Golub et al., 2005).

Aunque es poco común, la deficiencia de Mn en la dieta del ser humano puede provocar alteraciones en el crecimiento, anomalías esqueléticas, deficiencias reproductivas (Keen, Ensunsa, & Clegg, 2000), entre otras complicaciones, como reducción del tiempo de coagulación, dermatitis, cambios en el color del cabello y bajos niveles de colesterol (ATSDR, 2000).

### **Fuentes de Obtención del Mn**

El Mn no se encuentra en el ambiente como un metal puro, pero forma parte de más de 100 minerales incluyendo silicatos, carbonatos, sulfuros, óxidos, fosfatos y boratos. Las fuentes industriales de obtención de Mn son la minería y el procesamiento de metales. Los mecanismos de procesamiento del metal incluyen vaporización, reacción química, proceso mecánico y emisiones de metales almacenados (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).

## **1) Exposición Ambiental**

### ***Aire***

La concentración natural de Mn en el aire se encuentra entre 0.004 y 0.030  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , lo cual representa un nivel bajo. El Mn en el aire se asocia con otras partículas originando una masa con gran poder de dispersión. Las fuentes principales de Mn liberado en el ambiente provienen de emisiones industriales, de combustión y de erosión de suelos que contienen el metal. Aproximadamente el 80% de las emisiones industriales de Mn son atribuibles a la manufactura de hierro y acero. Las erupciones volcánicas también pueden contribuir a los niveles de Mn en el aire. (ATSDR, 2000).

## **Agua**

Las concentraciones de Mn observadas en las aguas de los océanos son inferiores a aquellas observadas en las aguas de los ríos y en las fuentes para consumo humano, de manera que se presentan niveles muy variados según la localización geográfica y la concentración promedio de Mn en el aire y el suelo en cuestión. En los océanos, el promedio encontrado oscila entre 1 y 6 µg/l. En los ríos se han encontrado concentraciones que varían entre 0.02 µg/l y 530 µg/l. Cantidades superiores a las señaladas habitualmente son causadas por contaminación industrial (ATSDR, 2000).

## **Suelo**

El Mn se encuentra en el suelo en concentraciones que van de 500 hasta 900 mg/kg. Estas concentraciones varían entre 1 mg/kg a 7000 mg/kg, dependiendo de la localización geográfica, las actividades mineras y los niveles de contaminación (ATSDR, 2000).

## **Alimentos**

La ingestión de Mn a través de la alimentación es muy variable según sean las regiones geográficas y el tipo de alimento consumido. Cereales, arroz, papas y té son responsables de gran parte de la cantidad ingerida diariamente, aunque el uso de fertilizantes y la contaminación ambiental, han producido concentraciones significativas en otros alimentos. Las cantidades de Mn en los alimentos varían de 0.1 mg/kg, en el pescado, hasta 30-35 mg/kg, en cereales y nueces (ATSDR, 2000).

El Consejo de Nutrición y Alimentos de la Academia Nacional de Ciencias en Estados Unidos, ha determinado un nivel de consumo adecuado de Mn de 2.3 mg/día en hombres y de 1.8 mg/día para mujeres (IOM, 2002). En niños de 3 a 13 años el rango adecuado de consumo es de 1.2 a 1.6 mg/día en niñas y de 1.2 a 1.9 mg/día en niños.

## **2) Exposición Ocupacional**

La exposición a Mn en ambientes ocupacionales se origina principalmente por la inhalación de compuestos presentes en el aire bajo la forma de polvos o humos. Existen muchas actividades profesionales que involucran estar expuesto a metal, en distintos grados de intensidad. Mineros, trabajadores de fábricas de acero y hierro, fabricantes de baterías y fertilizantes, suelen ser poblaciones altamente expuestas al metal (ATSDR, 2000).

El ambiente ocupacional suele ser la principal fuente de contaminación ambiental del metal. Las zonas mineras son las que se han reportado con mayores niveles de Mn en el aire, elevando las concentraciones de Mn hasta  $0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (ATSDR, 2000).

### **Límites de Exposición Normativos**

Los límites para la exposición a Mn se han establecido a partir de las diferentes fuentes de exposición y la manera en que cada una de éstas contribuye a la cantidad del metal que ingresa y se absorbe en el organismo (ATSDR, 2000). Sin embargo, no se han establecido límites definitivos de exposición al Mn en todos los contextos, debido a que es un elemento esencial para el cuerpo humano y a las diferentes formas en que se mide y a los criterios sanitarios utilizados por diferentes países (Peters et al., 2003).

### **Límites ocupacionales**

El establecimiento de un valor límite de concentración de Mn en ambientes de trabajo no implica que con concentraciones por debajo del valor establecido no se produzcan efectos adversos en los sujetos expuestos, sino que dicho valor debe de considerarse como guía o referencia para proteger a los trabajadores en cuestión. Los límites de exposición a Mn para partículas de polvo es de  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ; para vapores o humos es de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ; para tetraóxidos es de  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (ATSDR, 2000).

## **Límites ambientales**

Los límites ambientales propuestos se han establecido de acuerdo con las concentraciones obtenidas de diversas zonas geográficas en donde se han detectado efectos adversos en la salud de la población expuesta. A diferencia de los límites ocupacionales, que han sido objeto de estudio de diferente naturaleza, los límites ambientales generales todavía requieren de constantes evaluaciones (ATSDR, 2000).

La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (U. S. EPA, 1999) establece un límite de exposición para el Mn por vía de inhalación de  $0.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  en regiones contaminadas. En regiones no contaminadas, el límite máximo oscila entre 0.2 y  $0.3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Para el agua de los océanos se estima un máximo de  $2 \mu\text{g}/\text{l}$ . En el caso del agua potable se acepta una concentración máxima de  $0.1 \text{ mg}/\text{l}$ . El consumo límite de Mn en la dieta diaria de los adultos se estima de 3 a  $7 \text{ mg}/\text{día}$ . (ATSDR, 2000).

## ***Índices biológicos de exposición recomendados***

El nivel máximo recomendado para concentraciones de Mn en sangre es de  $10 \mu\text{g}/\text{l}$ . Para los niveles de Mn en cabello aun no se cuenta con un valor máximo recomendado (ATSDR, 2000). Algunos estudios sugieren un nivel máximo de Mn en cabello de  $3 \mu\text{g}/\text{g}$  (Miekeley, Dias Carneiro, & da Silveira, 1998). Estudios como el de Bouchard et.al., (2007) reportaron niveles promedio de  $5.1 \mu\text{g}/\text{g}$  en población infantil expuesta al metal.

## **Farmacocinética del Mn**

La farmacocinética comprende los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco, así como el estudio de los factores que pueden modificar la cantidad de fármaco disponible en el organismo (Salazar, Peralta, & Pastor, 2009). Dadas las características químicas y fisiológicas del Mn y considerando que diversos desórdenes homeostáticos del metal recaen en el sistema nervioso central (SNC) (Keen, et al., 2000), resulta importante explicar los mecanismos de absorción, distribución y eliminación del metal en el organismo y su tránsito por el sistema nervioso.

## **Vías de administración**

La primera vía de ingreso del Mn al organismo ocurre principalmente a través de la ingestión de alimentos, tales como frutos secos, granos, frutas, legumbres, té, verduras, fórmulas lácteas y algunos tipos de carnes y pescado. Sin embargo, éste no es absorbido totalmente debido a la presencia de fibra, proteínas de las plantas y compuestos polifenólicos en los alimentos. Su absorción también es afectada por factores como la edad (etapa del desarrollo), los tipos de especies químicas y dosis (U. EPA, 2003).

La inhalación, es la segunda vía de ingreso más importante, ya que representa el mecanismo de entrada de mayor riesgo para el organismo, en particular para el SNC (Finkelstein, 2007).

## **Absorción**

Aunque la ingesta de Mn en la dieta diaria varía sustancialmente, los adultos mantienen niveles estables de manganeso en los tejidos debido a la regulación de la absorción gastrointestinal y la excreción hepatobiliar (Aschner, Guilarte, Schneider, & Zheng, 2007). Los mecanismos para la absorción del Mn en el organismo dependen directamente de la vía de administración.

## ***Vía oral***

Por vía oral el Mn es absorbido en el intestino (figura 1). La cantidad de Mn absorbida por el tracto gastrointestinal en los humanos es variable, se promedia entre 3 a 5% (Davidsson, Cederblad, Lönnerdal, & Sandström, 1989; Mena, Horiuchi, Burke, & Cotzias, 1969). Los datos disponibles no pueden establecer las fracciones relativas de absorción para los diferentes compuestos de Mn. Parece no haber una diferencia marcada entre la retención de Mn ingerido en la comida (5% en el día 10) o en el agua (2.9% en el día 10) (Davidsson, Cederblad, Hagebo, Lönnerdal, & Sandström, 1988; Davidsson, et al., 1989; Ruoff, 1995).

En el ser humano, la absorción tiende a ser mayor para el cloruro de manganeso (en agua desmineralizada) que para el que contienen los alimentos; sin embargo, la vida media biológica para ambas formas (cloruro de manganeso o alimentos) es la misma (EPA, 1995; Johnson, G.I, & Korynta, 1991).

Existen factores que intervienen en la forma en que el Mn se absorbe en el organismo. Algunos estudios han demostrado que el tracto gastrointestinal de las mujeres es más eficiente para absorber el Mn que en los hombres (Finley, Johnson, & Johnson, 1994). Otro factor importante para la absorción del Mn es el consumo de hierro en la dieta diaria; se ha documentado que concentraciones bajas de hierro (Fe) corresponden a una mayor absorción de Mn (Davis, Malecki, & Greger, 1992; Mena, et al., 1969) Esto parece deberse a que tanto el hierro como el Mn son absorbidos por el mismo sistema de transporte en el intestino. También existe evidencia de que la absorción de Mn en el tracto intestinal depende de la edad. Dorner et al. (1989) mostraron que los niños, especialmente los neonatos retienen una mayor cantidad de Mn que los adultos.

### ***Vía de inhalación***

Por vía de inhalación, el Mn es absorbido en la mucosa nasal, los pulmones y el tracto gastrointestinal (figura 1). En general, el grado de absorción mediante inhalación está en función del tamaño de la partícula, ya que esto determina el grado y localización de la deposición de ésta en el tracto respiratorio. Las partículas de Mn más pequeñas que están depositadas en las vías respiratorias inferiores son principalmente transportadas a la sangre y fluidos linfáticos, mientras que el Mn proveniente de partículas más grandes se deposita en la mucosa nasal, donde se transporta directamente hasta el cerebro mediante el nervio olfatorio o trigémino, alrededor de los tejidos epiteliales pulmonares o bien en los tejidos epiteliales gastrointestinales (Aschner & Dorman, 2006; Dorman, et al., 2006; Roth, 2006).

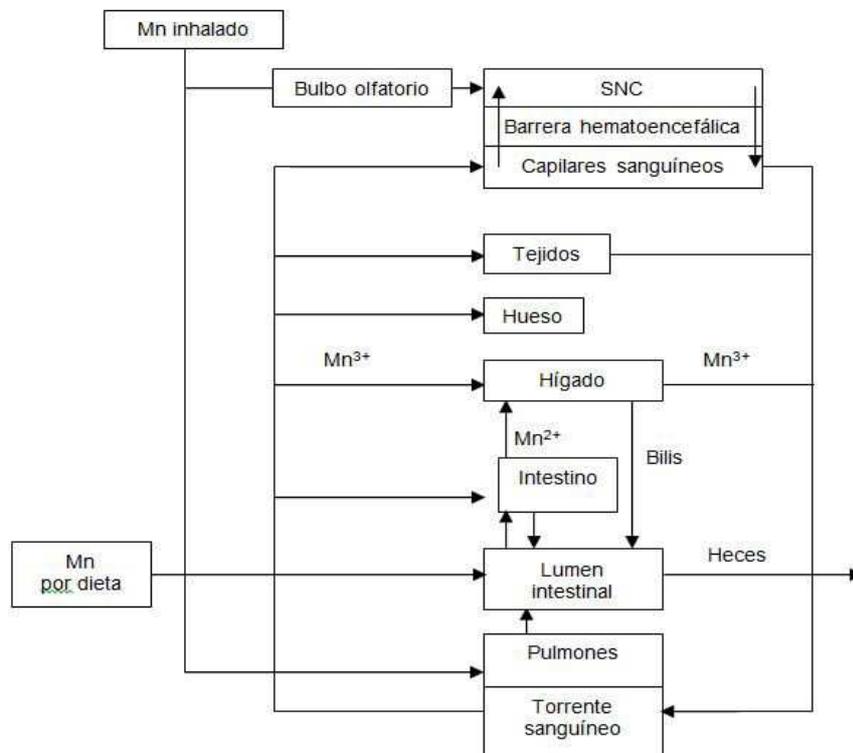
### **Distribución**

El Mn es un componente normal de los tejidos y fluidos humanos y animales. En los humanos, las mayores concentraciones están entre 0.1 y 1.2 µg/g del peso total. El Mn se encuentra en el tejido cerebral (0.30 µg/g) y en el resto de los tejidos de mamíferos.

Algunos muestran mayores niveles de acumulación que otros: las concentraciones más altas se encuentran en hígado (1.2 µg/g), páncreas (0.77 µg/g) y riñones (0.56 µg/g) y las más bajas en huesos (0.06 µg/g) y grasa corporal (0.07 µg/g) (Sumino, Hayakawa, Shibata, & Kitamura, 1975). Aunque no se tienen datos precisos, los estudios sobre exposición ocupacional han mostrado que concentraciones mayores de Mn por vía de inhalación generalmente se relacionan con niveles más altos de Mn en sangre y orina (Abdel-Hamid, El-Desoky, & Magdi, 1990; Alessio, Apostoli, Ferioli, & Lombardi, 1989; Jarvisalo, Olkinuora, & Kiilunen, 1992; Roels, Ghyselen, & Buchet, 1992; Siqueira, Hirata, & Adballa, 1991).

### Eliminación

El Mn absorbido es removido de la sangre mediante la acción conjugada del hígado y la bilis y es excretado hacia los intestinos. La secreción biliar es la principal ruta por la cual el Mn llega a los intestinos para luego ser excretado por medio de las heces (ATSDR, 2008).



**Figura 1.** Ruta farmacocinética del Mn (Tomado de Andersen, Gearhart & Clewell. 1999)

## **Neurotoxicidad del Manganeso**

Se entiende por neurotoxicidad la capacidad de una sustancia para inducir efectos adversos en el SNC, los nervios periféricos o los órganos de los sentidos. Se considera que un producto químico es neurotóxico cuando es capaz de inducir un patrón constante de disfunción neural o cambios en la química o la estructura del sistema nervioso. Las sustancias neurotóxicas atraviesan la barrera hematoencefálica e interfieren directamente en el complejo funcionamiento del SNC (Mergler, 1998).

La neurotoxicidad se manifiesta como un conjunto de síntomas y efectos que dependen de la naturaleza del producto químico, la dosis, la duración de la exposición y las características que posee el individuo expuesto. La severidad de estos efectos puede manifestarse a través de síntomas subjetivos como dolor de cabeza o sensación de mareo, los cuales usualmente son reversibles. Cuando la dosis de la sustancia neurotóxica se incrementa, pueden surgir cambios neurológicos que eventualmente generan cambios morfológicos irreversibles. Las sustancias neurotóxicas comprenden elementos naturales como el plomo, el mercurio y el Mn; compuestos biológicos y compuestos sintéticos, como pesticidas, disolventes industriales y monómeros (Mergler, 1998). En la tabla 1 se muestra un resumen de los efectos neurológicos y conductuales por exposición a sustancias neurotóxicas.

**Tabla 1.** Efectos neurológicos y conductuales por exposición a sustancias tóxicas

Generales	Pérdida de apetito; dolor de cabeza; depresión, somnolencia, sed.
Senso-perceptivos	Deterioro de la visión de los colores; ceguera nocturna; elevación del umbral olfativo y la auditivo; tinnitus; alteración del equilibrio; vértigo; trastornos del dolor y del tacto; hormigueo; entumecimiento; aumento de la sensibilidad al frío.
Motores	Convulsiones; debilidad; parestias; temblores; contracciones musculares; falta de coordinación; anomalías en los reflejos.
Cognitivos	Dificultad para concentrarse; fatiga; problemas de memoria; alteraciones de lenguaje y aprendizaje; falta de iniciativa; delirios; alucinaciones.
Estado de ánimo y personalidad	Alteraciones de sueño; excitabilidad; depresión; ansiedad; irritabilidad; inquietud; nerviosismo; tensión; disminución de la actividad sexual; delirio.
Psicofisiológicas	Alteraciones de sueño; excitabilidad

Modificado de Mergler, D. (1994)

La exposición a sustancias neurotóxicas puede producir efectos inmediatos (agudos) o a largo plazo (crónicos). Los efectos de la intoxicación aguda reflejan respuestas inmediatas a la sustancia química. La intoxicación crónica, que se refiere a la exposición repetida a niveles bajos o medios de sustancias neurotóxicas durante muchos meses o años, puede alterar las funciones del sistema nervioso de forma insidiosa y progresiva (Dreisbach, 2002). En ambos casos, los efectos pueden ser reversibles y desaparecer a lo largo del tiempo si la exposición al neurotóxico disminuye o desaparece, en caso contrario, el daño es irreversible. La gravedad de los síntomas y los trastornos resultantes dependen de la dosis y el tiempo de exposición (Mergler, 1998).

## **Mecanismos de acción**

El SNC es el primer blanco de la toxicidad causada por este metal. Se sabe que el Mn es un elemento que puede dañar los sistemas de transporte celular, las actividades enzimáticas y las funciones de los receptores celulares (Aschner & Aschner, 1991; Aschner, et al., 2007).

Revisiones recientes han enfatizado que el Mn ingresa al cerebro mediante tres rutas: (1) de la mucosa nasal al bulbo olfatorio mediante las conexiones neurales olfatorias; (2) de la sangre hacia las células endoteliales capilares de la barrera hemato-encefálica; y (3) de la sangre hacia el líquido céfalo-raquídeo por vía del plexo coroideo (Aschner, Erikson, & Dorman, 2005; Bock, Paiva, & Nascimento, 2008; Crossgrove & Yokel, 2005). El conocimiento actual es insuficiente para determinar cuál de estas rutas predomina en los casos severos de manganismo o en daños neurológicos sutiles en primates o humanos. Un número de mecanismos de transporte (incluyendo difusión facilitada, transporte activo, transporte mediado por transferrina y canales de calcio) se han propuesto como los responsables de transportar el Mn a través de la barrera hemato-encefálica o hacia el plexo coroideo, no obstante, lo que se conoce hasta la fecha es insuficiente para determinar los mecanismos moleculares de transporte predominantes en cualquiera de estas vías (Aschner, et al., 2005; Aschner, et al., 2007; Crossgrove & Yokel, 2004, 2005; Roth, 2006).

Estudios con primates expuestos a altas concentraciones de Mn, han mostrado que estructuras de los ganglios basales (*globo pálido, putamen, núcleo caudado*) así como regiones de la corteza prefrontal (CPF) y el cerebelo representan áreas de mayor concentración de Mn (Dorman, et al., 2006) lo que es consistente con lo encontrado en humanos (Aschner, et al., 2005).

A nivel neuroquímico, la neurotoxicidad del Mn se ha asociado con desregulación dopaminérgica, ya que efectos tóxicos del metal han sido observados en neuronas de la vía nigroestriada (Ambani, Vanwoert, & Murphy, 1975; Anantharam, Kitazawa, Wagner, Kaul, & Kanthasamy, 2002; Parenti, Rusconi, Cappabianca, Parati, & Gropetti, 1987). Específicamente, este metal produce la activación de especies químicas de oxígeno como superóxido, peróxido de hidrógeno, radicales hidroxilos, hidroxidopamina-6 y otras catecolaminas tóxicas (Cohen, 1984; Liccione & Maines, 1988; Marinho & Manso, 1993).

El Mn induce la auto-oxidación de dopamina seguido de la formación de quinonas y depleción de dicho neurotransmisor lo que deriva en muerte neuronal (Donaldson, McGregor, & Labella, 1982; Millar, Buttner, & Aust, 1990; Roy, Paice, Archibald, Misra, & Misiak, 1994). El Mn también se ha asociado con inhibición del metabolismo dopaminérgico (Zheng, Ren, & Graziano, 1998).

### **Poblaciones vulnerables**

Las poblaciones vulnerables son aquellas en donde es mayor la probabilidad de que se presenten exposiciones a nivel altos del metal o de que los efectos de la intoxicación sean más graves que en el resto de la población (ATSDR, 2000). Entre éstas podemos señalar las siguientes:

- a) Niños y ancianos.
- b) Trabajadores de minas e industrias expuestos al metal
- c) Habitantes de regiones donde existe actividad minera por yacimientos de Mn.
- d) Habitantes de regiones donde existe contaminación ambiental por Mn.
- e) Habitantes de regiones urbanas con alto nivel de industrialización.
- f) Personas con enfermedades crónicas pulmonares y del SNC.
- g) Poblaciones con deficiencias nutricionales y anemia, asociadas principalmente a consumo bajo de hierro.

La edad y el género también son factores que intervienen en la eficiencia para absorber el metal y por tanto pueden predisponer o influir sobre los efectos de éste en el organismo.

### **Neurotoxicidad por Mn en adultos**

Los trabajos de investigación sobre neurotoxicidad ocasionada por Mn y sus efectos neurológicos han sido bien documentados en poblaciones adultas expuestas al metal, principalmente en contextos laborales. En años recientes, se ha comenzado a evaluar otras poblaciones vulnerables expuestas a Mn, como es el caso de los niños. Resulta pertinente señalar cuáles son los principales hallazgos clínicos en adultos y sus diferencias o similitudes con lo que actualmente se sabe acerca de neurotoxicidad en población infantil.

Los efectos de la alta exposición a Mn, principalmente por vía de inhalación, han sido bien documentados en mineros y trabajadores de industrias expuestos a niveles altos del metal por inhalación de polvos y gases de las minas y plantas de fundición (Mergler et al., 1994). Estos efectos se pueden manifestar en una alteración denominada “manganismo” con síntomas muy similares a la Enfermedad de Parkinson. Cambios neuropatológicos en los ganglios basales de estos individuos son detectables y el área específica de daño parece estar primeramente en el globo pálido; la sustancia nigra también es afectada, pero generalmente con una extensión menor (Katsuragi, Takahashi, Shibuya, Nagatomo, & Iwabuchi, 1996; Yamada et al., 1986).

Los síntomas tempranos asociados a este desorden son principalmente psiquiátricos. Estas personas presentan conducta compulsiva o violenta, inestabilidad emocional y alucinaciones; también sufren fatiga, dolores de cabeza, calambres musculares, pérdida del apetito, apatía, insomnio y disminución de la libido. En las formas más severas de manganismo se presentan contracciones prolongadas del músculo (disonía), movimiento disminuido de los músculos (hipoquinesia), rigidez y temblor muscular (Beuter et al., 1994; Calne, Chu, Huang, Lu, & Olanow, 1994; Pal, Sami, & Calne, 1999).

En un estudio realizado por Mergler et al. (1994) que incluyó a trabajadores varones de una fábrica de aleación de ferromanganeso y silicomanganeso, se reportó que estos trabajadores presentaron concentraciones de Mn en sangre significativamente mayores asociadas a una ejecución menor en pruebas de funciones motoras en comparación con un grupo de referencia. Asimismo, se observaron diferencias significativas en flexibilidad cognitiva y estado afectivo, niveles más altos de ansiedad, fatiga, confusión y umbrales más altos de percepción olfatoria.

Como antecedentes de efectos a nivel cognitivo por exposición ambiental a Mn se tienen el estudio de Santos-Burgoa et al. (2001) quienes reportaron un desempeño pobre en la prueba Minimental State Examination (MMSE) asociado a niveles altos de Mn en sangre en población mexicana expuesta al metal. Rodríguez-Agudelo et al. (2006) reportaron una asociación significativa entre concentraciones de Mn en aire y una ejecución menor en pruebas de coordinación motora en población mexicana ambientalmente expuesta a Mn.

Los autores proponen que individuos que viven en zonas circundantes a minas de Mn y plantas procesadoras, presentan un déficit motor incipiente como resultado de la inhalación constante a concentraciones altas del metal. Este mismo estudio reportó alteraciones en la atención y orientación de estos sujetos.

### **Neurotoxicidad por Mn en niños**

La fisiología y conducta única de los niños pueden influir en el grado de exposición a químicos tóxicos. Los niños pueden ser más o menos susceptibles a los efectos de los tóxicos y esta relación cambia de acuerdo a la etapa de desarrollo (Guzelian, Henry, & Olin, 1992; NRC, 1993). Existen periodos críticos, donde una estructura o función particular puede ser más sensible a un daño y no ser evidente hasta etapas del desarrollo posteriores. Es por esto que la valoración del cambio conductual subsecuente a la exposición a agentes tóxicos en el niño debe tomar en cuenta las interacciones del desarrollo (Holmes, 1994). Pocas investigaciones han examinado las consecuencias de la exposición excesiva a Mn sobre funciones neurológicas o del desarrollo en niños (Riojas-Rodríguez, et al., 2010; Wasserman, et al., 2006)

Aunque los sistemas motores generalmente se han considerado como el blanco principal de la neurotoxicidad por Mn (en adultos), los efectos de la intoxicación por Mn población infantil parecen ser más amplios e incluyen: desinhibición conductual (Ericson, et al., 2007) conducta hiperactiva (Barlow, 1983; Collip, et al., 1983) disminución de las funciones intelectuales y bajo desempeño en pruebas de memoria y aprendizaje verbal (Riojas-Rodríguez, et al., 2010; Wasserman, et al., 2006; Wright, et al., 2006). Asimismo, concentraciones altas de Mn en sangre también se han asociado con problemas de aprendizaje y evocación (Mergler, et al., 1999), además de otros efectos adversos en el desarrollo motor (Takser, et al., 2003).

Se conoce que existen diferencias en la farmacocinética y metabolismo del Mn entre niños y adultos. Al compararlos con los adultos, los niños absorben más y excretan menos Mn (Dörner, et al., 1989; Mena, et al., 1974). En los niños se facilita el acceso de Mn al cerebro por la barrera hemato-encefálica que aún está en desarrollo.

## **1. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN E HIPERACTIVIDAD (TDA-H)**

### **Aspectos Generales**

El TDA-H es una alteración orgánica que se caracteriza por un nivel de atención, concentración, actividad motora e impulsividad inapropiados para el nivel de desarrollo (González & Ramos, 2006). Además de estos síntomas, es frecuente que se presenten otras características, tales como dificultad para postergar gratificaciones, trastornos de la conducta social y escolar y dificultad para mantener cierto nivel de organización en la vida diaria y las tareas personales.

En general, los niños con TDA-H manifiestan una alteración funcional evidente en múltiples contextos como la casa, la escuela y el entorno social, lo cual causa efectos adversos en el desempeño académico, el éxito vocacional y el desarrollo social y emocional (González & Ramos, 2006).

Aunque el problema se inicia en la infancia, los síntomas observables cambian en calidad y en cantidad a lo largo del desarrollo, e incluso muchos pacientes con TDA-H continúan experimentando los mismos síntomas cuando ya han alcanzado la vida adulta. El TDA-H es un tema que suscita fuertes reacciones y controversias. Es un trastorno sin un indicador biológico específico, cuyas características se hacen presentes en todos los sectores de la población y que puede manifestarse asociado o no con otras condiciones severas (Elías-Cuadros, 2005).

Se estima que el TDA-H se diagnostica en alrededor del 50% de los niños que acuden al psiquiatra y al neurólogo-pediatra y que afecta de 1.7 a 16% de la población escolar, estas cifras varían dependiendo del grupo estudiado y los métodos diagnósticos empleados (Wiznitzer, 1999). La Asociación Psiquiátrica Americana estima que de 3 a 7% de la población infantil está afectada por este desorden. Tiene predominio en varones con una proporción de entre 3 y 4 a 1 (González & Ramos, 2006).

Si no es diagnosticado y tratado oportunamente, el TDA-H confiere un riesgo significativamente mayor de fracaso escolar, abuso de sustancias y trastornos psiquiátricos, de ahí que sea fundamental establecer el diagnóstico e iniciar el tratamiento de manera temprana (Elías-Cuadros, 2005).

Aunque el origen orgánico específico de la disfunción subyacente al TDA-H sigue sin aclararse completamente, se han logrado avances considerables y existen diferentes modelos propuestos (Tabla 2).

**Tabla 2.** Causas del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

<b>Primaria</b>	<b>70 al 80%</b>
Idiopática/genética	
<b>Secundaria</b>	<b>20 al 30%</b>
Desnutrición severa en la niñez temprana	
Encefalopatía hipóxica-isquémica	
Traumatismo craneal	
Neuroinfecciones	
Errores del metabolismo	
<b>Toxinas externas (plomo, alcohol, tabaco)</b>	
Infarto cerebral	
Cromosomopatías	
Efectos de medicamentos	

Tomado de Van Wielink M.G. (2004)

### **Evaluación y diagnóstico**

Por lo general este trastorno se manifiesta en todos los aspectos de la vida diaria, aunque puede acentuarse en determinadas situaciones. Un patrón de variación en el momento y escenario en que se manifiestan los diferentes componentes de hiperactividad, inatención e impulsividad es la regla de presentación en la mayoría de los niños que lo padecen (González & Ramos, 2006).

La *inatención* se refiere a la incapacidad del niño para manejar y mantener su atención de acuerdo con las demandas de las diferentes situaciones escolares, de recreo y socialización, no sólo en casa sino también en el colegio. Existe incapacidad para desarrollar una actividad por periodos largos; el niño se distrae con los estímulos a su alrededor, tengan o no relación con la tarea que se está realizando; no recuerda donde deja los objetos personales; pierde los útiles escolares con facilidad; tarda mucho tiempo en realizar tareas e iniciar una nueva, lo que da como resultado deficiencias manifiestas en la ejecución de éstas.

Dichas deficiencias se deben a la falla para mantener la atención sostenida y selectiva, así como a la desorganización y desestructuración que impide realizar ciertas actividades (González & Ramos, 2006).

La *impulsividad* (cuando el trastorno es del subtipo predominantemente hiperactivo) se refiere principalmente a la actuación “sin pensar” del niño que no anticipa las consecuencias de sus actos o no mide el peligro de sus acciones. Puede expresarse en respuestas precipitadas o en la incapacidad de esperar a que llegue el turno propio para participar en tareas o en juegos de grupo. También puede incluir torpeza motriz y deficiencia visoespacial. Esta última a veces va acompañada de incoordinación mano-ojo, motivo por el cual se les califica como “toscos” además de que puede observarse un manejo deficiente en lo que se refiere a tareas de anticipación. De esta manera, estos niños son propensos a sufrir accidentes y tener problemas con los compañeros de clase ya sea interrumpiendo, hablando o preguntando sin consideración, distrayendo a los demás, cambiando constantemente de una tarea a otra o realizando actividades inapropiadas. En ocasiones es difícil identificar si estos comportamientos son secundarios a la impulsividad o hiperactividad del niño, ya que por lo regular estas características van unidas (González & Ramos, 2006).

La *hiperactividad* puede traducirse en movimientos sin descanso, en la dificultad para permanecer sentado y en una constante propensión a manipular objetos. Son niños que realizan sus actividades de manera ruidosa y sin control; emprenden varias actividades al mismo tiempo sin finalizarlas, deben moverse, acomodarse, levantarse y sentarse un sinnúmero de veces y por lo general está ocupado en muchas cosas a la vez. A menudo manifiesta una inquietud excesiva en la forma de hablar. Es importante considerar que existen dos manifestaciones de la hiperactividad: cuando el niño fácilmente se hace notar, haciendo ruido, moviéndose constantemente, interrumpiendo o solicitando ir al baño constantemente para abandonar la silla interrumpiendo o cambia de actividad continuamente y cuando el niño aun sin levantarse de su sitio, se mueve, juega con el lápiz, mece los pies, golpea la mesa con los dedos o se acuesta sobre el pupitre. En ambos casos se habla de hiperactividad; sin embargo, el segundo caso es menos notorio y altera menos el entorno y a las personas a su alrededor (Elías-Cuadros, 2005; González & Ramos, 2006)

## **Criterios del DSM IV**

Un aspecto fundamental en las escalas conductuales que evalúan TDA-H es la inclusión de los criterios del DSM-IV (1994), pues hasta el momento el diagnóstico del trastorno es predominantemente conductual y la revisión de estos criterios es indispensable para brindar un diagnóstico concluyente.

Los criterios del DSM-IV requieren que exista clara evidencia de un impedimento significativo en la funcionalidad social, académica y ocupacional y que los síntomas sean observables en dos o más situaciones, como la escuela y el hogar. Sin embargo, pese a los drásticos cambios nosológicos que han tenido lugar del DSM-II al DSM-IV-TR, la definición del trastorno no ha cambiado sustancialmente.

### **Criterios del DSM IV**

#### **A) 1 o 2:**

1. Seis o más de los siguientes síntomas de inatención han persistido, por lo menos durante seis meses, con una intensidad que es desadaptativa e incoherente en relación con el nivel de desarrollo:

#### *Inatención:*

- a) A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.
- b) A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.
- c) A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.
- d) A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, los encargos o sus obligaciones en el centro de trabajo (ello no se debe al comportamiento negativista o a la incapacidad para comprender instrucciones).
- e) A menudo tiene dificultades para organizar sus tareas y actividades.
- f) A menudo evita, ya sea mostrando disgusto o renuencia a dedicarse a tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como son los trabajos escolares o domésticos).
- g) A menudo extravía los objetos necesarios para realizar tareas o actividades (p.ej. juguetes, ejercicios escolares, lápices, libros o herramientas).
- h) A menudo se distrae fácilmente ante estímulos irrelevantes.
- i) A menudo es descuidado en las actividades diarias.

2. Seis (o más) de los siguientes síntomas de hiperactividad-impulsividad han persistido, por lo menos durante seis meses, con una intensidad que es desadaptativa o incoherente en relación con el nivel de desarrollo.

*Hiperactividad:*

- a) A menudo mueve en exceso manos o pies, o se remueve de su asiento.
- b) A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado.
- c) A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en que es inapropiado hacerlo (en adolescentes o adultos esta conducta puede limitarse a experimentar sentimientos subjetivos de inquietud).
- d) A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
- e) A menudo “está en marcha” o suele actuar como si tuviera un motor.
- f) A menudo habla en exceso.

*Impulsividad*

- a) A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.
  - b) A menudo tiene dificultades para aguardar su turno.
  - c) A menudo interrumpe las actividades de otros o se inmiscuye en ellas (p. ej. se entromete en las conversaciones o en los juegos).
- B) Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o de desatención, que causaban las alteraciones, estaban presentes antes de los siete años de edad.
- C) Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (p. ej. en la escuela o en el trabajo y en el hogar).
- D) Deben existir pruebas manifiestas de un deterioro clínicamente significativo de la actividad social, académica o laboral.
- E) Los síntomas no aparecen exclusivamente en el transcurso de un trastorno generalizado del desarrollo, en la esquizofrenia o en otro trastorno psicótico, y no se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental (p. ej. trastorno del estado de ánimo, trastorno de ansiedad, trastorno disociativo o un trastorno de personalidad).

Una adecuada evaluación para el diagnóstico del TDA-H debe incluir una historia clínica detallada. Para lograrlo, es indispensable una entrevista con los padres. Esto permite al evaluador, además de establecer una relación con los padres y el niño, conocer la historia personal y familiar del paciente, incluyendo el momento de aparición de los comportamientos que preocupan a los padres. Para la elaboración de la historia clínica, el profesional incluye preguntas que permitan la obtención de datos generales, aspectos prenatales, perinatales y posnatales, antecedentes familiares, del desarrollo físico, de salud, cognoscitivos y del comportamiento, así como información específica relacionada con las manifestaciones clínicas del problema (Brown, 2003).

### **Escalas conductuales y su aplicación**

La utilización de cuestionarios o escalas del comportamiento es útil para evaluar las conductas del niño en el ambiente escolar y en el hogar. Estos cuestionarios brindan al evaluador un perfil de la conducta social y emocional del niño e incluyen una lista de síntomas basados casi todos en los criterios diagnósticos dados por diferentes sistemas de clasificación de trastornos psiquiátricos y neurológicos. Los cuestionarios son respondidos por los padres o profesores, quienes determinan la frecuencia con que se presentan comportamientos sintomáticos, según sea el trastorno (González & Ramos, 2006)

Las escalas de evaluación son útiles en investigación epidemiológica pues valoran características o síntomas, conductas, atributos o cualidades que revisten importancia como para proceder a un diagnóstico. En la construcción de estas escalas, algunos elementos tienden a correlacionarse entre sí, configurando una característica en común que es formalizada por técnicas de factor de análisis (Elías-Cuadros, 2005).

La calificación de las escalas se efectúa sumando los valores individuales de los elementos presentes en cada factor. Una escala de evaluación resulta útil como base normativa de datos, que orienta al diagnóstico y manejo de algunos procesos. Su uso clínico ha sido examinado cuidadosamente en términos de un número de índices, siendo éstos los más comúnmente utilizados en las pruebas de evaluación médica: sensibilidad, especificidad, poder predictivo positivo o negativo, falso positivo, falso negativo, poder predictivo total y kappa (medición general del grado de asociación entre lo predictivo y los resultados).

La aplicación de escalas es de bajo costo y ampliamente útil. Sin embargo, en la práctica clínica rutinaria su uso es limitado, debido a que frecuentemente el clínico no las aplica o no las sabe utilizar, el tiempo de aplicación es limitado y, finalmente, debido a que es común que el profesor o la escuela se encuentran al margen de la valoración (Conners, Erhard, & Sparrow, 1998).

Hoy en día existen varias escalas diagnósticas para calificar la conducta de los niños que presentan déficit de atención y/o signos de hiperactividad. Una de las escalas más utilizadas en Estados Unidos y en otros países es la Escala de Clasificación Conners.

### **Escala de Clasificación Conners**

Las Escala de Clasificación Conners es un instrumento que evalúa problemas de conducta en el niño reportados por los maestros y padres (u otras personas que cuiden de éste) integrando criterios del DSM IV (Conners, 2001). Es una de las escalas más utilizadas para la investigación clínica y los estudios de investigación sobre TDA-H (Elías-Cuadros, 2005), así como para monitorear el tratamiento neurofarmacológico que reciben los pacientes (Derks, Dolan, Hudziak, Neale, & Boomsma, 2007; Spencer, Greenbaum, Ginsberg, & Murphy, 2009)

Actualmente existen más de 30 versiones de la escala. Para las versiones más recientes se desarrollaron tres formatos: (1) padres, (2) profesores y (3) de auto-reporte (en el caso de adolescentes). Existen versiones largas y cortas para cada escala. Las versiones largas contienen un grupo de clasificaciones que evalúan un amplio rango de problemas de comportamiento, tales como problemas de conducta, cognitivos, de ansiedad y sociales. Las versiones cortas incluyen sólo los ítems más importantes de las versiones largas y se utilizan cuando el tiempo de aplicación es limitado o cuando se desea realizar varias aplicaciones en un mismo momento. Cualquiera de las versiones arroja resultados comparables, especialmente cuando el objetivo es ubicar al niño en alguna de las clasificaciones y el tiempo de aplicación es limitado.

La escala para padres en la versión abreviada, revela la conducta del niño en el hogar y en otros ambientes donde los padres tienen oportunidad de observar al infante. Se utiliza para evaluar niños en un rango de 3 a 17 años. Consta de 27 ítems que se califican como 0 (nunca o rara vez), 1 (ocasionalmente), 2 (frecuentemente), 3 (muy frecuentemente). El instrumento se compone de cuatro índices de clasificación: 1) conducta oposicionista, 2) trastornos cognitivos o inatención, 3) hiperactividad y 4) TDA-Index.

La versión actual de la escala consiste en la integración de una serie de conocimientos teóricos, experiencia clínica y desarrollo empírico que ofrece diversas ventajas: a) una amplia base de datos normativos; b) escalas multidimensionales que evalúan TDA-H y desórdenes comórbidos; c) vínculo con el DSM-IV; d) pertinencia clínica y diagnóstica; e) fácil aplicación, calificación e interpretación de resultados y f) excelente confiabilidad y validez (Conners, 2001).

### **Otras escalas de evaluación de TDA-H**

Se han desarrollado otras escalas de evaluación para calificar la conducta de los niños que presentan signos de déficit de atención y/o signos de hiperactividad. En la tabla 3 se describen algunas de las escalas que hoy en día se utilizan con mayor frecuencia en evaluación del TDA-H.

Cabe mencionar, que en el transcurso de valoración del niño con indicios de TDA-H, existen algunas limitaciones, es frecuente que en la evaluación clínica no se incluya la valoración proveniente de los profesores, quienes, junto con los padres, representan las fuentes de información más importantes, pues observan la funcionalidad del niño en el hogar y en la escuela. No obstante, es común que exista una baja correlación entre las calificaciones que proporcionan los padres y profesores, reflejando probablemente la desvinculación que existe entre los sistemas de salud médico-primarios y los centros de servicios de educación básica (Elías-Cuadros, 2005).

**Tabla 3.** Escalas más utilizadas para la evaluación del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

<b>Nombre de las Escalas</b>	<b>Especificaciones</b>
Lista de verificación de comportamiento infantil (CBCL)	Consta de 140 reactivos. Forma para ser llenada por padres (Achenbach, 1991) y profesores (TRF).
Cuestionario revisado para situaciones en el hogar (HSQ-R) y en la escuela (SSQ-R)	La HSQ-R incluye 14 puntos que evalúan problemas específicos relacionados con la atención y la concentración en diferentes situaciones públicas y domésticas. Utiliza una escala del 0 al 9 (Barkley, 1990b).
Escala Conners para adultos con TDA-H (CAARS)	Existen dos versiones, una larga (66 reactivos) y otra de escrutinio (18 reactivos) (Conners, et al., 1998).
Escala de evaluación de desempeño académico (APRS)	Esta escala tiene 19 reactivos para determinar la productividad y calidad académicas del niño graduadas del 1 al 6, lo cual da una escala de 6 puntos (Barkley, 1990b).
Escala del TDAH-IV (alternativa al SNAP)	Esta escala tiene 18 reactivos que utilizan los criterios del DSM-IV (Barkley, 1990b; Du Paul, Power, Anastopoulos, & Reid, 1998).
Problemas de atención en los niños (Parenti, et al.)	Esta prueba tiene 12 reactivos organizados en dos áreas (inatención e hiperactividad) y se utiliza para evaluar niños de 6 a 16 años (Barkley, 1990a).
Escala IOWA de Conners para maestros	Contiene 10 reactivos desarrollados para separar la inatención y la hiperactividad de la conducta oposicionista desafiante (Loney & Milich, 1982). Es útil para dar seguimiento a la respuesta al tratamiento farmacológico de niños con TDA-H y conducta oposicionista desafiante.
Escala de Swanson, Nolan y Pelham (SNAP-IV)	La escala SNAP-IV (Swanson, 1992) contiene 16 reactivos que incluyen los criterios del DSM-IV para el TDA-H y rastrea otros diagnósticos del DSM IV.

Modificada de Gonzalez & Ramos (2006)

## **Comorbilidad**

Existe una serie de trastornos que coexisten con el TDA-H y que se presentan con relativa frecuencia. Así pues, es importante que como parte de la valoración y diagnóstico, se tomen en consideración conductas que aunque no pertenecen a la etiología del TDA-H se asumen como asociadas al trastorno. En los estudios más representativos de la comorbilidad del TDA-H, los trastornos concurrentes que figuran en primer plano son los siguientes: a) los desórdenes antisociales como el Trastorno Opositor Desafiante (TOD) la Conducta Opositora y Trastornos de la Conducta (TC); b) trastornos del estado de ánimo (que suelen clasificarse como bipolares cuando se basan en la presencia de depresión con manía; c) desórdenes de ansiedad, por lo general, el síntoma de ansiedad se manifiesta en cuatro ámbitos (cognitivo, afectivo, físico y conductual) y d) Trastornos de Aprendizaje (TA).

Desde el punto de vista epidemiológico, los trastornos más frecuentes son el Trastorno Opositor Desafiante (TOD) y el de la conducta (TC). Los niños que padecen estos trastornos se caracterizan por seguir un patrón negativista, hostil y quejumbroso; por ofrecer constantemente argumentos, por su agresividad, desafiar a la autoridad y sus reglas y presentar conducta antisocial. El TOD o la conducta opositora desafiante es más común en los niños, mientras que el TC es más común en los adolescentes (Brown, 2003).

## **Etiopatogenia del TDA-H**

Los componentes clínicos del TDA-H involucran una complicada red de sistemas neuroquímicos y neuroanatómicos. Se ha propuesto que los niños con TDA-H presentan disfunciones en los sistemas cerebrales relacionados con los procesos de atención, activación e inhibición (Barkley, 1997).

Atender, implica estar despierto, vigilante y tener capacidad para percibir estímulos relevantes e inhibir información irrelevante. Dentro del proceso atencional se requiere la habilidad para mantener la atención durante períodos prolongados (atención sostenida) así como para concentrarse y para cambiar el foco de atención cuando el ambiente así lo exija (atención excluyente). Esta función compleja y flexible de focalización y mantenimiento de la atención, involucra estructuras cerebrales de diversos niveles de complejidad. Por ejemplo, la formación reticular en tallo cerebral modula el estado de vigilia o alerta; la corteza temporal y parietal median, con el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen), el proceso de focalización de la atención en estímulos del medio exterior. Para sostener la atención, así como en el cambio de focalización de la misma, intervienen los lóbulos temporales y frontales. Igualmente, ambos hemisferios cerebrales contribuyen de manera diferencial en el proceso atencional, teniendo el hemisferio cerebral derecho un papel preferencial (Rosselli, Ardila, Pineda, & Lopera, 1997).

### **Neuroanatomía funcional y neuroquímica**

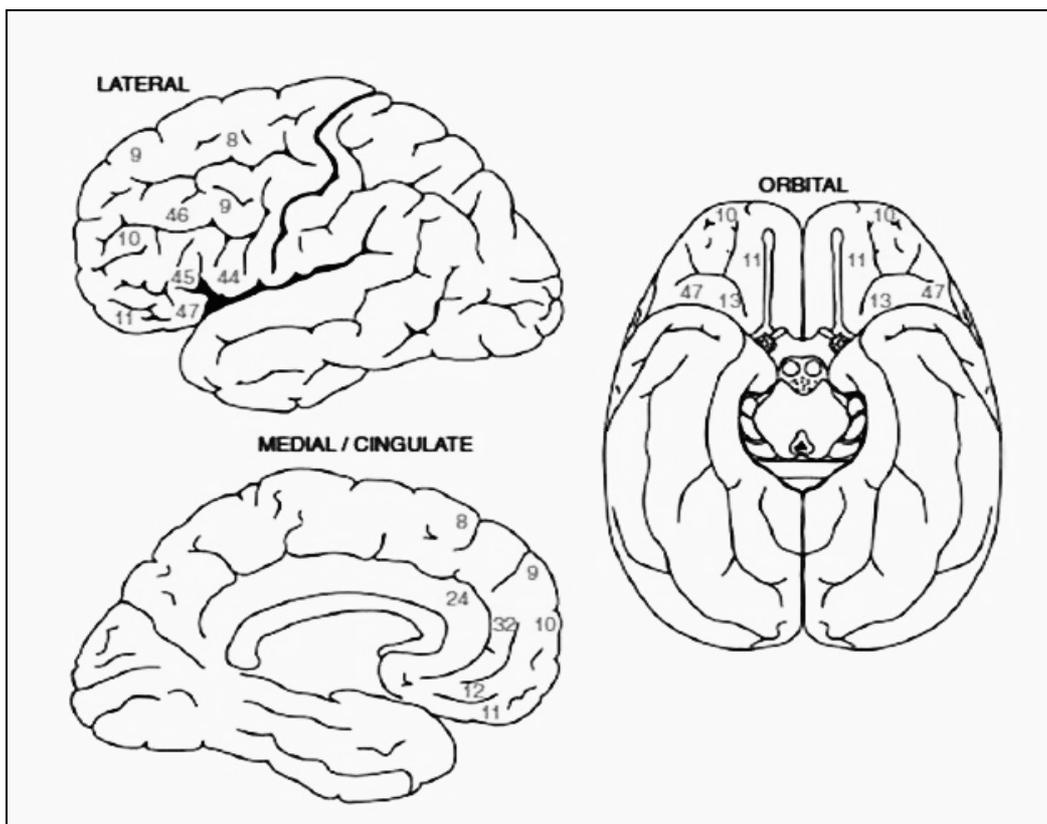
Actualmente, las hipótesis sobre el sustrato neuroanatómico del TDA-H se han enfocado principalmente en el papel que la corteza prefrontal desempeña en este trastorno. En estos niños, se ha enfatizado la disfunción de dicha área debido a sus conexiones con la formación reticular, los ganglios basales, el tálamo y las cortezas parietal y temporal, estructuras que integran el sistema atencional (González & Ramos, 2006).

Los hallazgos anatómicos y funcionales aportados por estudios de neuroimagen (Castellanos, 2002b; Castellanos & Acosta, 2004) señalan en particular, una disfunción en el circuito frontoestriatal, el cual se considera parte esencial del sustrato fisiológico de las funciones ejecutivas (FE). Las FE son una compleja cadena de operaciones cognoscitivas encargadas de establecer metas, organizar simultánea y secuencialmente, iniciar, monitorizar flexiblemente, supervisar y dirigir la actividad cognoscitiva (Fuster, 2008).

En los niños con TDA-H también se ha encontrado una reducción en la masa cerebral, en áreas como CPF, ganglios basales (particularmente el estriado), la corteza cingulada antero-dorsal, el cuerpo caloso y el cerebelo (Emond, V; Joyal, C; Poissant, H., 2009).

## Descripción de la Corteza Prefrontal (CPF)

El término CPF hace referencia a la corteza cerebral que se localiza anterior a la corteza motora y a la corteza premotora. Es un área masiva que comprende casi el 30% de la corteza total en humanos. La CPF se divide en tres regiones: corteza prefrontal dorsolateral, corteza prefrontal medial y corteza prefrontal orbital o ventral (figura 2). En contraste con las cortezas motora y premotora, la CPF no está organizada de manera somatotópica y no realiza conexiones directas con núcleos motores del tallo cerebral ni con la médula espinal. Por tanto, no participa en forma directa en la ejecución o sintonía fina de la salida motora. No obstante, ejerce influencia sobre el comportamiento voluntario. Esta influencia es ejercida vía trayectorias multisinápticas que conectan a la CPF con varios centros de control motor, el neocórtex, el tálamo y los colículos superiores (Fuster, 2008; Rains, 2004).



**Figura 2.** Divisiones de la corteza prefrontal (Modificado de Fuster, 2008)

Las conexiones entre la CPF y diferentes estructuras cerebrales proporcionan claves importantes concernientes a su función:

### **1) Aferentes**

Existen cuatro fuentes principales de entrada a la CPF: 1) recibe información altamente procesada acerca del mundo externo desde áreas corticales involucradas en el procesamiento de la información desde cada una de las cinco modalidades sensoriales. Esta información no es recibida directamente desde la corteza sensorial primaria; sino que proviene de áreas de asociación sensorial, regiones que median el procesamiento perceptual de orden superior; 2) recibe aferentes desde el hipocampo, vía el fascículo uncinado. Éste le proporciona información desde la memoria a largo plazo; 3) recibe información acerca del estado fisiológico y motivacional internos del organismo vía el sistema límbico, en particular de la amígdala; 4) recibe entrada extensa desde varios núcleos talámicos. La entrada talámica más importante parte desde el núcleo mediodorsal, el cual a su vez recibe gran parte de su entrada desde la misma CPF (así como de estructuras límbicas). Estas vías de regreso, proporcionan rutas para la comunicación de información entre diferentes regiones prefrontales (Rains, 2004).

### **2) Eferentes**

Existen cuatro grandes destinos de los eferentes desde la CPF: 1) proyecta de regreso a todas las áreas sensoriales desde las cuales recibe entrada. Estas proyecciones recurrentes participan en el control prefrontal de los procesos de atención; 2) también proyecta hacia la corteza premotora y la corteza motora suplementaria, la cual a su vez proyecta hacia la corteza motora. 3) proyecta hacia el neocórtex, el cual a su vez proyecta, vía el tálamo, de regreso a la CPF y hacia las cortezas premotora y motora y también proyecta hacia el colículo superior. Estos eferentes hacia estructuras motoras proporcionan vías a través de las cuales la CPF influye en el inicio y regulación (continuación o inhibición) del movimiento; 4) la CPF establece conexiones directas con estructuras límbicas, en particular, el hipotálamo, proporcionando con ello un mecanismo para influir sobre las funciones autónoma y endócrina y para regular la conducta emocional.

En conjunto, este patrón de aferentes y eferentes prefrontales sugiere que la CPF regula la conducta de orden superior. Recibe información altamente procesada del mundo externo, las experiencias pasadas y los estados fisiológico, emocional y motivacional internos del organismo. Por tanto, sus características anatomo-funcionales permiten integrar la información desde diferentes áreas cerebrales, en forma de que produzca un esquema de regulación global de la conducta (Rains, 2004).

Con lo anterior, La CPF es importante para la formulación, implementación y regulación del comportamiento dirigido a metas. La conducta dirigida a metas requiere centrar la atención sobre características del ambiente relacionadas con la tarea; también requiere retirar la atención de los estímulos que no están relacionados con la tarea en curso (atención selectiva). La CPF está involucrada en la regulación del comportamiento, inhibiendo la respuesta inmediata, interrumpiendo las respuestas no pertinentes y controlando la interferencia interna y externa (atención excluyente). La CPF no genera acción de forma directa, sino que regula la salida motora inhibiendo y facilitando a estructuras directamente involucradas en la programación y la ejecución de actos motores específicos (Fuster, 2008; Rains, 2004).

### **Disfunción de la CPF y su correlato con síntomas de inatención e hiperactividad**

Las lesiones prefrontales del área dorsolateral con frecuencia están asociadas con deterioro de la atención, tanto selectiva como excluyente, y de la conducta que en consecuencia es vulnerable a la interferencia. La memoria de trabajo y la integración temporal de la conducta también se alteran después de un daño en esta área. Se presentan conductas perseverativas, la habilidad de planeación está afectada, así como la capacidad para iniciar una conducta espontánea y deliberada y mantenerla en forma para alcanzar metas (Rains, 2004). Así, las lesiones dorsolaterales afectan habilidades organizacionales, de planeación, memoria de trabajo y atención, similares a lo ocurrido con el TDA-H.

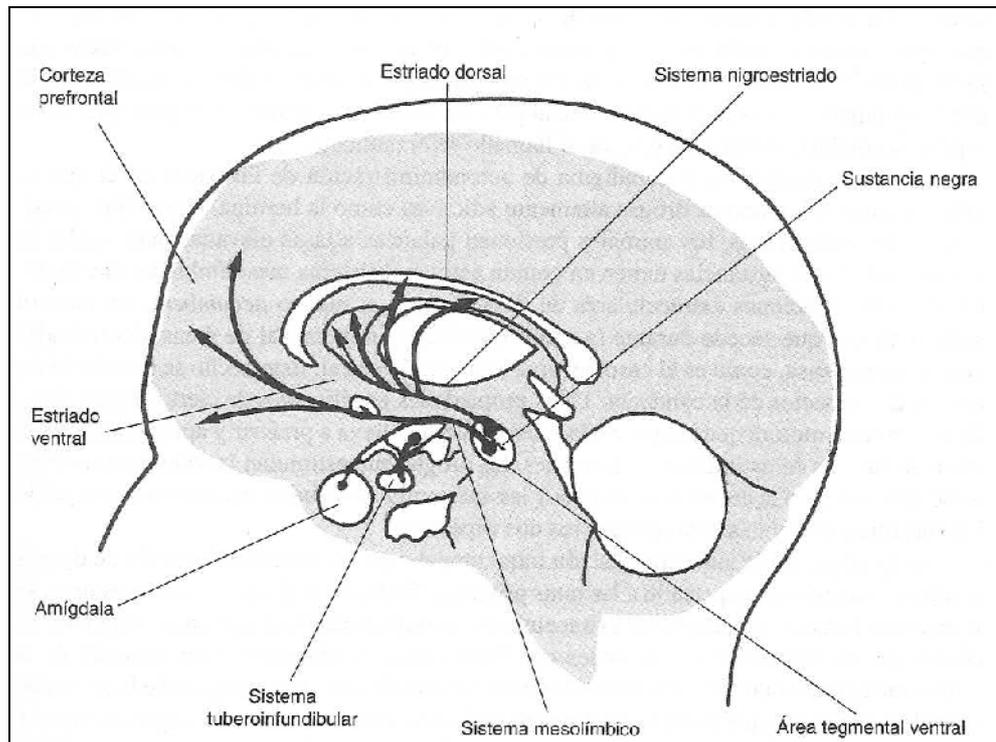
Las lesiones prefrontales orbitales (ventrales) están asociadas con desinhibición conductual y liberación de la conducta de los mecanismos reguladores normales. Los pacientes con estas lesiones presentan respuestas impulsivas a los estímulos ambientales y estado de ánimo elevado. También pueden ser hiperactivos y parecer tener energía ilimitada, la cual dirigen en forma desorganizada. Estos pacientes también pueden exhibir despreocupación por las convenciones sociales y éticas además de falta de preocupación acerca del impacto de su conducta sobre otros (Rains, 2004). Estas lesiones por tanto están más relacionadas con desinhibición conductual e impulsividad, conductas características del TDA-H.

### **Sistema dopaminérgico**

La dopamina (DA) es una monoamina perteneciente al subgrupo de las catecolaminas. Es considerada uno de los neurotransmisores catecolaminérgicos más importantes del SNC y se le relaciona con la regulación de diversas funciones motoras, cognitivas (como la atención y el aprendizaje), neuroendocrinas, motivacionales, afectivas, así como con los efectos reforzantes de drogas de abuso (Hernandez, 2002).

Las neuronas dopaminérgicas se distribuyen en el cerebro en tres sistemas con propiedades anatómicas y funcionales diferentes (figura 3):

- 1) El sistema nigroestriado se origina en la sustancia nigra y envía sus proyecciones hacia el neostriado (núcleo caudado y putamen) y está involucrado en funciones motoras extrapiramidales (Hernandez, 2002).
- 2) El sistema mesolímbico-mesocortical, que se origina en el área tegmental ventral (ATV). El sistema mesolímbico proyecta hacia estructuras del sistema límbico como el núcleo accumbens, la amígdala y el hipocampo. El sistema mesocortical proyecta hacia la corteza cerebral anterior (específicamente la CPF). Estas neuronas tienen un efecto excitatorio sobre la corteza frontal y de esta forma afectan funciones como la formación de memorias a corto plazo, la planeación y la elaboración de estrategias para resolver problemas.
- 3) El sistema tuberoinfundibular que se origina en el hipotálamo (núcleo arqueado y paraventricular) y proyecta al lóbulo intermedio de la hipófisis, participa en la regulación endocrina.



**Figura 3.** Principales vías dopaminérgicas (Tomado de Hernández, 2002)

Aunque el mecanismo neurofisiológico exacto en el TDA-H aun no está descrito con exactitud, diversas investigaciones indican que existen anomalías en los sistemas de neurotransmisión catecolaminérgicos (principalmente dopaminérgicos y noradrenérgicos). Estas hipótesis se han basado en los hallazgos provenientes de estudios de neuroimagen, los cuales, como se ha mencionado, apuntan hacia una alteración en el funcionamiento de regiones frontoestriadas, ricas en catecolaminas, notablemente la dopamina (Emond, Joyal, & Poissant, 2009). Asimismo, los medicamentos psicoestimulantes, principalmente el metilfenidato (ritalin) cuyo sitio primario de acción es el transportador de la DA, inhibiendo la recaptura del neurotransmisor en el espacio sináptico, ha demostrado tener éxito en el tratamiento del TDA-H, mejorando la atención y disminuyendo los síntomas de hiperactividad. (Elías-Cuadros, 2005).

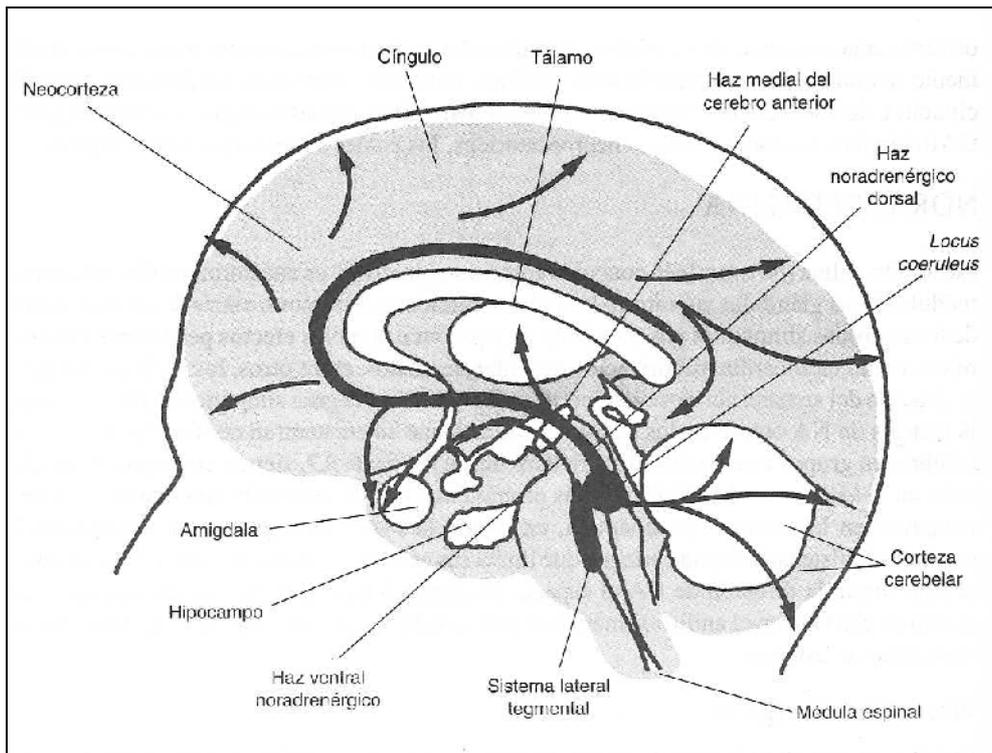
A manera de síntesis, se puede decir que la relación del TDA-H con una alteración en la actividad de los sistemas dopaminérgicos se fundamenta en la siguiente evidencia:

1. El papel de la DA en el comportamiento motor.
2. La distribución anatómica de la DA en el SNC coincide con las regiones cerebrales que las técnicas de neuroimagen han relacionado con el TDA-H (Emond, et al., 2009)
3. Los fármacos más eficaces en el tratamiento del TDA-H, especialmente el metilfenidato, poseen actividad dopaminérgica.
4. El papel de la DA en los mecanismos de refuerzo, ya que algunos autores sostienen que este sistema de recompensa cerebral se encuentra alterado en niños con hiperactividad, escasamente sensibles al refuerzo y en los que sólo la recompensa inmediata parece ser eficaz (Castellanos & Tannock, 2002a; Sagvolden, Aase, Zeiner, & Berger, 1998).

### **Sistema noradrenérgico**

La Noradrenalina (NA) es una hormona liberada por la médula de las glándulas suprarrenales. Es el transmisor de las neuronas simpáticas posganglionares y produce diversos efectos periféricos autonómicos. A nivel central, la síntesis de NA ocurre en los cuerpos celulares que se encuentran confinados en el tallo cerebral en grupos de neuronas identificados desde A1 hasta A7, siendo el grupo A6, localizado en el *locus coeruleus* (LC) el más prominente (Hernandez, 2002)

El LC es la principal fuente de aporte de NA a nivel del SNC y proyecta sus fibras prácticamente a todo el cerebro; entre las áreas que reciben aferencias del LC se encuentran el cerebelo, la corteza cerebral y estructuras que conforman el sistema límbico. Las vías noradrenérgicas son dos: 1) la del LC (haz dorsal) y 2) la del área tegmental ventral (haz ventral). La vía dorsal está localizada a nivel del puente y del mesencéfalo, mientras que la vía lateral se localiza en el puente y en la médula espinal (figura 4).



**Figura 4.** Principales vías noradrenérgicas (Tomado de Hernández, 2002)

La NA está implicada en el TDA-H por razones parecidas a las de la DA (eficacia terapéutica de los fármacos con acción noradrenérgica, distribución neuroanatómica de la NA), pero también por su acción moduladora en funciones corticales como atención, vigilia y funciones ejecutivas.

Existen datos que podrían confirmar que se necesitan niveles adecuados de NA para el funcionamiento óptimo de la CPF y que niveles altos de liberación de catecolaminas (por ejemplo, en situaciones de estrés) interrumpen el funcionamiento cognitivo de la CPF (Biederman & Spencer, 1999; Stahl, 2000). También se ha descrito el papel de la NA en el locus coeruleus para la regulación de la hipervigilancia y la hiperactividad presentes en el TDA-H. La hipótesis noradrenérgica en el TDA-H tampoco ha podido confirmarse, lo que ha llevado a resaltar la importancia de la interacción entre la DA y la NA y a sugerir que las conductas dependientes de la DA se regularían por actividad noradrenérgica (Elías-Cuadros, 2005).

### **La interacción Dopamina- Noradrenalina: El Modelo de Pliszka (1996)**

En 1996, Pliszka et al. propusieron un modelo multiestadios del TDA-H, el cual implica disfunción en múltiples sistemas de neurotransmisión. Los estudios en humanos indican que los procesos atencionales están distribuidos en un sistema posterior *de atención* orientado a estímulos novedosos y regulado principalmente por aferencias noradrenérgicas y un sistema anterior dedicado a funciones ejecutivas regulado por actividad dopaminérgica.

El sistema posterior, que incluye la corteza parietal, los colículos superiores y el núcleo del tálamo, recibe una densa inervación noradrenérgica procedente del locus coeruleus. La NA inhibe la descarga espontánea de neuronas, incrementando la tasa de estímulo relevante/irrelevante (ruido) de las células blanco, logrando que el sistema posterior de atención se oriente y participe en un estímulo novedoso. En ese momento, la función de atención pasa al sistema anterior, que está integrado por la CPF y el cíngulo anterior. La reactividad de la CPF y del cíngulo anterior hacia las señales que ingresan al sistema está modulada primariamente por aferencias dopaminérgicas procedentes del área tegmental ventral en el mesencéfalo. Las fibras ascendentes estimulan a los receptores D1 postsinápticos en las neuronas piramidales de la CPF y del cíngulo anterior, las cuales a su vez facilitan la llegada de la información a los receptores excitatorios NMDA de las aferencias provenientes del sistema posterior de atención. De este modo, la dopamina permite la entrada selectiva a la CPF y al cíngulo de las aferencias excitatorias, reduciendo la actividad irrelevante de las neuronas durante el desempeño de una función ejecutiva.

De acuerdo con este modelo, la incapacidad de la NA para activar el sistema de atención posterior es el responsable de los síntomas del TDA-H, mientras que la pérdida de la capacidad de la dopamina para permitir el paso de aferencias excitatorias está asociada con el déficit en las funciones ejecutivas, característica del trastorno (González & Ramos, 2006).

#### 4. MANGANESO Y TDA-H

Son limitados los estudios que han podido describir rasgos o alteraciones conductuales asociadas a exposición a Mn en población infantil. Lo que se sabe acerca de los efectos adversos del Mn durante el desarrollo han sido mejor documentados en áreas cognitivas específicas como aprendizaje (Zhang, Liu, & He, 1995) y funciones intelectuales (Riojas-Rodríguez, et al., 2010; Wasserman, et al., 2006; Wright, et al., 2006).

Algunos trabajos han reportado asociaciones entre concentraciones de Mn en cabello y problemas de aprendizaje e hiperactividad en niños en edad escolar (Barlow, 1983; Collip, et al., 1983). Sin embargo, estas investigaciones no reportaron la fuente de exposición al metal, por lo cual no se desconoce si la población infantil descrita, estuvo expuesta únicamente a Mn o a otros elementos potencialmente neurotóxicos.

Un estudio de caso realizado con un niño de 10 años, quien no tenía un historial de problemas de aprendizaje, mostró datos de niveles bajos de atención, falta de concentración en el aula y bajo puntaje en una prueba de memoria asociados a la ingestión de agua potable con altas concentraciones de Mn (Woolf, Wright, Amarasiriwardena, & Bellinger, 2002)

Otro estudio (Ortega-García, Ferrís-Tortajada, Cánovas-Conesa, & García-Castell, 2005) refiere que concentraciones altas de Mn en cabello en niños se relacionan principalmente con hiperactividad y alteraciones en el aprendizaje.

De forma más reciente, Ericson et al. (2007) estudiaron un grupo de adolescentes quienes fueron expuestos a concentraciones altas de Mn durante la gestación y hallaron asociaciones entre concentraciones altas del metal en la dentina y rasgos de TDA-H, así como conductas disruptivas.

El estudio más directo que ha descrito una relación entre la exposición a Mn y rasgos conductuales asociados a TDA-H en una población infantil, fue llevado a cabo por Bouchard et. al. (2007). En este estudio emplearon la Escala de Clasificación Conners (en la versión para profesores y para padres) y encontraron asociaciones entre puntajes altos (Puntajes T>65) de los índices de hiperactividad y conducta oposicionista reportados por los profesores y concentraciones altas de Mn en cabello en un grupo de niños en edad escolar expuestos al metal por ingestión de agua potable con alto contenido de Mn.

## **Planteamiento del Problema**

Existen pocos trabajos que hayan evaluado los efectos de la exposición a Mn en población infantil. Se tiene conocimiento acerca de alteraciones en áreas cognitivas específicas, sin embargo, lo que se sabe acerca del efecto del Mn sobre rasgos o alteraciones conductuales es escaso y hasta donde conocemos, no se han reportando antecedentes en población Latinoamericana.

Algunos autores han propuesto que el exceso de Mn puede tener efectos perjudiciales en los patrones de conducta de los niños (Bouchard, Laforest, Vandelac, Bellinger, & Mergler, 2007). La asociación entre la exposición a Mn y conductas de hiperactividad e inatención resulta plausible ya que los sistemas dopaminérgicos que juegan un papel importante en dichas conductas (Li, Sham, Owen, & He, 2006; Sagvolden, Johansen, Aase, & Russell, 2005) también son vulnerables al Mn (Fitsanakis, Au, Erikson, & Aschner, 2006).

Conductas como hiperactividad, inatención o conducta oposicionista pueden ser indicadores de desórdenes orgánicos como el TDA-H. Si éstas no son identificadas en un momento adecuado del desarrollo, son factibles de derivar en conductas o trastornos antisociales, abuso de sustancias o en los casos más severos, intentos de suicidio.

## **Preguntas de Investigación**

¿Existen rasgos conductuales asociados a TDA-H en niños expuestos ambientalmente a Mn en comparación con niños no expuestos?

¿Estos rasgos conductuales están relacionados con los niveles de Mn en sangre y cabello en estos niños?

## **Objetivo General**

- Describir rasgos de conducta asociados a TDA-H en un grupo de niños de 7 a 12 años expuestos de forma ambiental a Mn comparándolos con un grupo de no expuesto al metal.

## **Objetivos específicos**

- Determinar si el grupo de niños expuestos a manganeso presenta puntajes mayores en los cuatro índices de la Escala Conners para Padres (CPRS-RS): (1) Conducta Oposicionista, (2) Problemas Cognitivos/Inatención, (3) Hiperactividad y (4) TDA/H en comparación con un grupo no expuesto.
- Establecer si existe una relación entre los puntajes de los cuatro índices de la escala y concentraciones de Mn en sangre.
- Establecer si existe una relación entre los puntajes de los cuatro índices de la escala y concentraciones de Mn en cabello.

## **Hipótesis**

H1 Los niños expuestos a Mn presentarán puntajes mayores en la Escala Conners para cualquiera de los índices (conducta oposicionista, inatención, hiperactividad, TDA-Index) en comparación con los niños no expuestos.

H2 Se presentará una asociación entre los niveles de Mn en cabello y los puntajes obtenidos en alguno de los cuatro índices de la escala.

H3 Se presentará una asociación entre los niveles de Mn en cabello y los puntajes obtenidos en alguno de los cuatro índices de la escala.

## 5. MÉTODO

### **Variables Independientes:**

a) Manganeso en sangre.

**Definición Conceptual.** Concentración de Mn, elemento traza esencial distribuido en el torrente sanguíneo.

**Definición operacional.** Microgramos por litro ( $\mu\text{g/l}$ ).

b) Manganeso en cabello

**Definición Conceptual.** Concentración de Mn depositado en el cabello por absorción del organismo y no por depósito externo.

**Definición operacional.** Microgramos por gramo ( $\mu\text{g/g}$ ).

### **Variable Dependiente:**

Rasgos conductuales asociados a TDA-H medidos por la Escala Conners.

### **Definición Conceptual**

#### **1. Conducta Oposicionista**

Se entiende como una tendencia a romper las reglas establecidas, dificultad con las personas que representan una figura de autoridad y tendencia a enojarse o encolerizarse con más facilidad que el resto de los individuos de su edad (Conners, 2001)

#### **2. Problemas cognitivos/Inatención**

Inatención. Se refiere a la incapacidad del niño para manejar y mantener la atención de acuerdo con las demandas del ambiente (González & Ramos, 2006) Se manifiesta en el niño como una tendencia a presentar más dificultades académicas que el resto de los niños de su edad, problemas para organizar las labores, completar tareas o trabajos escolares y dificultad para concentrarse en tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (Conners, 2001).

#### **3. Hiperactividad**

Actividad psicomotora excesiva que se manifiesta en el niño como una dificultad para permanecer sentado o continuar con la misma tarea durante un periodo de tiempo largo, propensión a manipular objetos, parece no cansarse y es más impulsivo que los demás niños de esa misma edad. Parece estar siempre “en marcha” (Conners, 2001).

#### **4. TDA-H Index**

Alteración de origen orgánico que se caracteriza por un nivel de atención, concentración, actividad motora e impulsividad inapropiados para el nivel de desarrollo (Garrido & Ramos, 2006).

#### **Definición Operacional**

Puntajes obtenidos de los cuatro índices de la Escala Connors.

#### **Diseño de investigación**

Cuasiexperimental de comparación de grupos, transversal, descriptivo.

#### **Participantes y lugar de estudio**

El estudio se llevó a cabo dentro del distrito minero de Molango, Hidalgo, México y del cual se incluyeron dos comunidades para el grupo expuesto: Chiconcoac y Tolago, ubicadas a menos de 1 kilómetro de distancia del yacimiento manganesífero. Esta región se encuentra al norte del estado, cubre un área 125 km<sup>2</sup> y posee una reserva de 32 millones de toneladas de Mn. Para el grupo no expuesto se consideraron tres comunidades del municipio de Agua Blanca: Chichicastle, El Palizar y Lo Cubes ubicadas a 80 kilómetros de la mina. La región se encuentra al sureste del estado y cubre una extensión de 97.6 kms<sup>2</sup>.

Se incluyeron 200 niños de entre 7 y 12 años de edad: 100 niños, de ambos géneros, residentes del municipio del Molango para la población expuesta y 100 niños, de ambos géneros, de la comunidad de Agua Blanca para la población no expuesta (grupo de referencia). Ambas comunidades con características similares en cuanto a condiciones de vida, hábitos, costumbres e índice de marginalidad (Riojas-Rodríguez, 2004).

#### **Criterios de inclusión para ambos grupos**

- Radicar en las comunidades adscritas al municipio de Molango o Agua Blanca en el estado de Hidalgo, México.
- Haber sido residentes de estas comunidades durante al menos cinco años.
- Participar de manera voluntaria en el estudio.
- Firmar un consentimiento informado (padres de familia y niños).
- Aceptar donar muestras de sangre y cabello de los niños.

### **Criterios de exclusión para ambos grupos**

- Tener un diagnóstico de enfermedad neurológica o psiquiátrica al momento de la evaluación.
- Tener una enfermedad que no permita desarrollar las pruebas tales como debilidad visual o auditiva.
- Niños y madres que no hayan aceptado participar en el estudio o que no hayan firmado el consentimiento informado.
- No aceptar donar muestras de sangre y cabello.

### **Criterios de eliminación**

Abandonar de forma voluntaria el estudio.

### **Instrumentos**

#### **Escala de Clasificación Conners para Padres –R Versión abreviada (CPRS-RS)**

La escala para padres en la versión abreviada revela la conducta del niño en el hogar y en otros ambientes donde los padres tienen oportunidad de observar al infante. Se utiliza para evaluar niños en un rango de 3 a 17 años. Consta de 27 ítems que se califican como 0 (nunca o rara vez), 1 (ocasionalmente), 2 (frecuentemente), 3 (muy frecuentemente). Los padres deben responder con base en la conducta que el niño ha presentado durante el último mes (previo a la evaluación). El instrumento consta de cuatro índices de clasificación (Anexo 1).

## **Aplicación e Interpretación**

El tiempo de aplicación es de aproximadamente 20 minutos y debe ser completada en una sola sesión. Puede ser aplicada de forma individual o colectiva. El material necesario para su administración consta de lápiz o pluma y el formato de aplicación de la escala. Una vez que se han obtenido los puntajes crudos, estos se suman y se convierten a *Puntajes T*, graficándose en las tablas anexas al formato de aplicación. La conversión a Puntajes T es necesaria, ya que al tener una puntuación estandarizada, es posible conocer la tendencia y establecer comparaciones respecto a la norma. Existe un perfil de Puntajes T para género masculino o femenino según sea el caso (Conners, 2001).

Los puntajes T se interpretan de la siguiente manera (Conners, 2001):

Puntaje T = 50-55 Normal

Puntaje T = 55-60 Indicador de Riesgo

Puntaje T  $\geq$  60 Problema significativo

## **Cuestionario sociodemográfico para los padres de familia**

Se realizó una entrevista semiestructurada para indagar sobre los aspectos más importantes del desarrollo: antecedentes prenatales y postnatales, historia médica, escolar y social del pequeño y antecedentes familiares. De la misma forma se obtuvieron datos sociodemográficos del niño y sus familiares como edad, género, escolaridad, tiempo en años de vivir en la localidad así como estado civil, nivel educativo y ocupación de los padres.

## **Concentraciones de Mn en sangre**

Las muestras fueron recolectadas por el Departamento de Neuroquímica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" (INNNMVS). Se tomaron muestras de 20 ml. de sangre venosa de cada niño para el aislamiento de plaquetas. Todas las muestras fueron refrigeradas desde su transportación hasta su análisis, el cual fue llevado a cabo en menos de 24 horas posteriores a su toma. Se utilizó la técnica del espectrofotómetro de absorción atómica, analizado por 7 días con el propósito de establecer un intervalo de confianza para el método analítico del metal. Se obtuvieron mediciones de hemoglobina en el organismo de estos niños.

La determinación de la concentración de Mn fue llevada a cabo en sangre total. El total de material usado fue tratado con ácido nítrico para evitar contaminación externa. Los resultados fueron expresados en microgramos de Mn por mililitro de sangre ( $\mu\text{g/l}$ ).

### **Concentración de Mn en cabello**

Las muestras fueron recolectadas por el Departamento de Neuroquímica del INNNMVS. Se tomaron de 0.5 a 1 gramo de cabello de la región occipital de la cabeza. Las muestras fueron almacenadas en bolsas de plástico foliadas para facilitar su transportación. Dichas muestras fueron seccionadas en pequeñas piezas, lavadas con detergente no iónico al 2% y enjuagadas tres veces con agua no ionizada. Posteriormente se secaron en un horno especial a  $60^{\circ}\text{C}$ . Se colocaron segmentos de 0.3 g dentro de tubos de polietileno libre de metales donde se adicionaron 250 ml de ácido nítrico. Estas muestras se digirieron por 30 minutos a  $60^{\circ}\text{C}$  con agitación constante. Se inyectó luz flotante dentro del espectrofotómetro de absorción atómica. Los resultados fueron expresados en microgramos de Mn por gramo de cabello ( $\mu\text{g/g}$ ).

### **Procedimiento**

Este trabajo deriva del proyecto “Exposición a manganeso en residentes de un distrito manganesífero (México)” del INNNMVS y del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) cuyo objetivo fue determinar los factores ambientales y antropogénicos que establecen la exposición a Mn, así como diseñar e implementar un plan de manejo en colaboración con los actores sociales locales.

Se invitó a participar a todos los niños y padres de familia residentes de las comunidades, mediante pláticas informativas en los centros de salud y reuniones en las escuelas. Todas las madres que desearon participar firmaron una carta de consentimiento informado donde les fue explicado el objetivo y procedimiento del estudio. Su participación fue voluntaria. De igual forma, a los niños les fue brindado un consentimiento informado, donde asentaron su afirmación y su nombre.

Aquellas madres cuyos hijos cumplieran con los criterios de inclusión fueron citadas a los centros de salud, lugar donde les fueron administrados los instrumentos de evaluación en espacios acondicionados para tal fin.

Las tomas de muestra de sangre y cabello se llevaron a cabo al mismo tiempo que la aplicación de los cuestionarios. El análisis de Mn en sangre y cabello se realizó en el Departamento de Neuroquímica del INNNMVS.

### **Análisis estadístico**

Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 18. Se obtuvieron datos descriptivos como medias, desviación estándar, porcentajes, mínimos y máximos para las variables sociodemográficas de los grupos. Para comparar las variables sociodemográficas se empleó Chi cuadrada para las variables categóricas y t de student para las variables numéricas. De la misma forma, se obtuvieron las medias, desviaciones estándar y mínimos y máximos para las variables de exposición (Mn en sangre y Mn encabello). Se realizaron pruebas t de student para comparar las medias de ambos biomarcadores.

Los puntajes obtenidos en la CPRS-RS fueron las variables de respuesta. Se compararon las medias de cada índice de la escala (conducta oposicionista, inatención, hiperactividad, TDA Index) entre ambos grupos utilizando análisis t de student.

Se incluyeron en modelos de regresión lineal los puntajes de los cuatro índices (conducta oposicionista, inatención, hiperactividad, TDA Index) y las concentraciones de Mn en sangre y Mn en cabello, con el objetivo de establecer posibles relaciones lineales entre los cuatro índices de la escala y cada uno de los biomarcadores. Estos modelos fueron ajustados por las variables de edad, género, niveles de hemoglobina del niño y escolaridad de la madre, para así controlar los efectos de estas variables sobre los resultados del instrumento.

## 6. RESULTADOS

### Variables sociodemográficas

Debido a que algunas madres decidieron no donar las muestras de sangre y cabello de los niños, como parte de los criterios de inclusión del estudio, la muestra se redujo a 172 niños: 79 niños en el grupo expuesto y 93 niños en el grupo no expuesto.

Como se observa en la tabla 4 no se presentaron diferencias significativas entre el porcentaje de niños y niñas que participaron en el estudio entre ambos grupos ( $p=0.87$ ). La media de edad para el grupo expuesto fue de 9.3 años y para el grupo no expuesto fue de 8.8, encontrándose una diferencia significativa entre ambos grupos ( $p=0.02$ ). Respecto a los años de escolaridad de los niños, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, con una media de escolaridad para el grupo expuesto de 3.5 y de 3.2 para el grupo no expuesto ( $p=0.09$ ). Con relación a los niveles de hemoglobina (Hb), el grupo no expuesto presentó mayores niveles (14.1g/dL) respecto al grupo expuesto (13.7g/dL) siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.001$ ).

Con relación a las características familiares no se hallaron diferencias significativas en la edad en años de las madres para ambos grupos ( $p=0.77$ ), ni en los años de escolaridad, siendo la media en el grupo expuesto de 4.9 y de 3.2 para el grupo no expuesto ( $p=0.09$ ). De la misma forma, no se presentaron diferencias significativas en el estado civil de las mamás ( $p=0.12$ ); la mayoría de éstas tanto en el grupo expuesto (86%) como en el grupo no expuesto (90.5%) se encuentran casadas o en unión libre.

La mayoría de las madres en ambos grupos se dedican al hogar (92% en el grupo expuesto y 93% en el grupo de referencia). La ocupación de los padres en ambos grupos se enfoca a la agricultura, minería/albañilería y otros empleos.

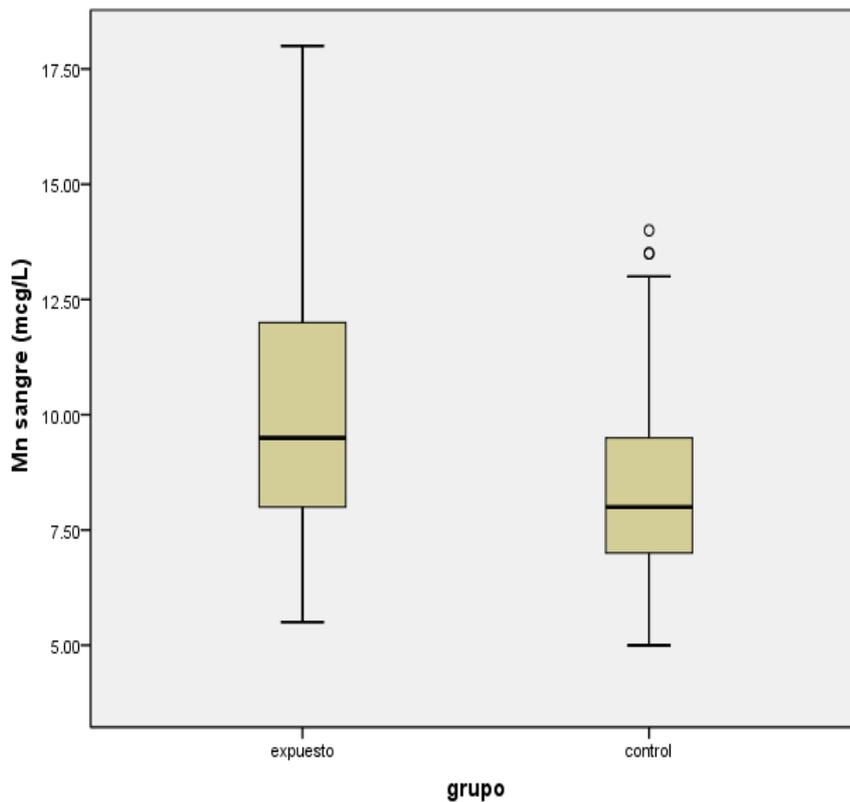
**Tabla 4.** Características sociodemográficas de los niños en ambos grupos

Característica	Total N=172		Expuestos N=79		No Expuestos N=93		p
	Media	D.E.	Media	D.E.	Media	D.E.	
Niños (%)	51	-	53	-	48	-	0.87
Niñas (%)	49	-	47	-	52	-	
Edad	9.0	1.37	9.3	1.26	8.8	1.43	<b>0.02</b>
Escolaridad	3.3	1.36	3.5	1.28	3.2	1.41	0.09
<b>Características familiares</b>							
Edad de la madre	34.8	6.47	35.0	7.00	34.7	6.0	0.77
Escolaridad (madre)	5.4	3.45	4.9	3.68	5.8	3.21	0.09
E.Civil (casada/ulibre) (%)	88	-	86	-	90.5	-	0.12
<b>Niveles de Manganeseo</b>							
Mn sangre (µg/L)	9.2	2.47	10.04[5.5-18]	2.59	8.5 [5-14]	2.12	<b>0.001</b>
Mn cabello(µg/g)	6.9	8.89	14.2[4.2-48]	8.55	0.73[.06-3.6]	0.60	<b>0.001</b>
Hemoglobina (g/dL)	13.9	0.9	13.7	0.8	14.1	0.9	<b>0.001</b>
<b>Principales ocupaciones de los padres de los niños</b>							
Ocupación	Total		Expuestos		No Expuestos		
Madre	Ama de casa Otro	89% 11%	Ama de casa Otro	92% 8%	Ama de casa Otro	93% 7%	
Padre	Agricultor Minero/albañil Otro	37.2% 17.4% 45.4%	Agricultor Minero/albañil Otro	36.7% 25.3% 38%	Agricultor Minero/albañil Otro	39% 11% 50%	

## Concentraciones de Mn en sangre y Mn en cabello

### Manganeso en sangre

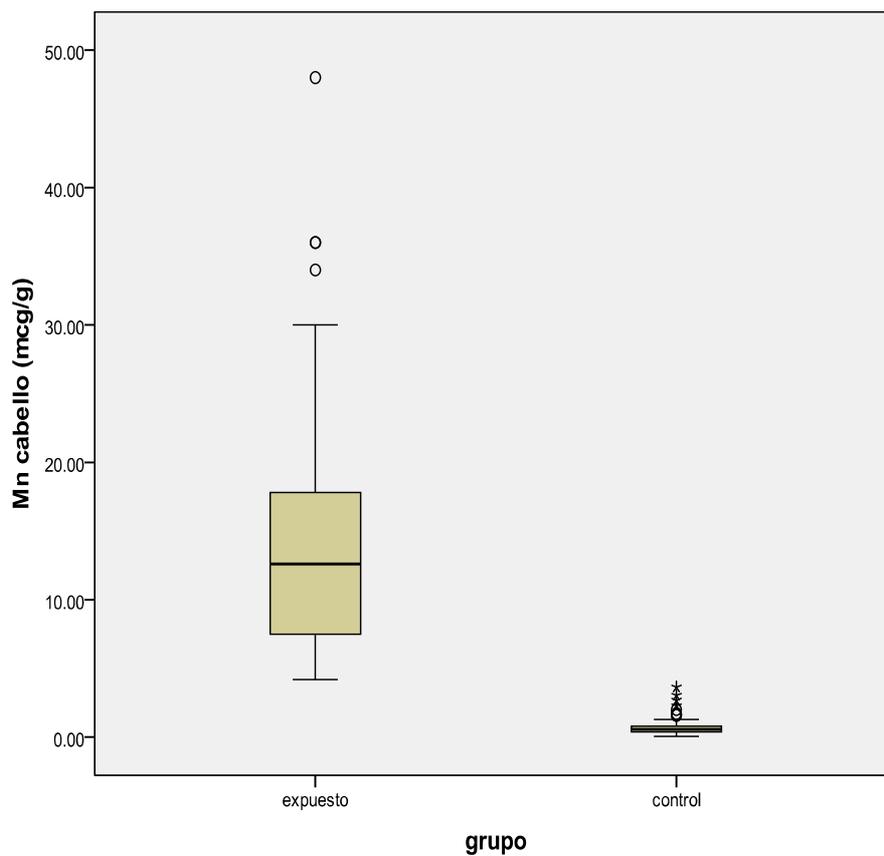
En cuanto a los niveles de Mn en sangre se observó una diferencia significativa ( $p=0.001$ ) entre ambos grupos, siendo el promedio para el grupo no expuesto de 8.4  $\mu\text{g/L}$  y de 10.04  $\mu\text{g/L}$  para el grupo expuesto. Esto muestra que el grupo expuesto presenta mayores niveles de Mn en sangre en comparación al grupo no expuesto y que dicho valor se encuentra en 10  $\mu\text{g/L}$ , el nivel máximo establecido por la ATSDR (2000) (figura 5). En un análisis posterior, se observó que el 45.5 % de los niños expuestos rebasa el valor límite mencionado.



**Figura 5.** Distribución de Mn en sangre en ambos grupos

## Manganeso en cabello

Con respecto a los niveles de Mn en cabello, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ( $p=0.001$ ) siendo el promedio para el grupo no expuesto de  $0.73 \mu\text{g/g}$  y de  $14.2 \mu\text{g/g}$  para el grupo expuesto (tabla 4), valor que es casi 20 veces mayor al grupo no expuesto. El nivel máximo de Mn encontrado en el grupo no expuesto ( $3.6 \mu\text{g/g}$ ) es incluso menor que el nivel mínimo encontrado en el grupo expuesto ( $4.2 \mu\text{g/g}$ ) (figura 6).



**Figura 6.** Distribución de Mn en cabello en ambos grupos

## Puntuaciones de los cuatro índices de la CPRS-RS

**Tabla 5.** Diferencia de medias de los puntajes T para los cuatro índices de la CPRS- RS entre ambos grupos

<b>Índices Conners Puntaje T</b>	<b>No expuesto N=93</b>	<b>Expuesto N=79</b>	<b>p</b>
Oposicionista	53.00	49.45	<b>0.018</b>
TC/Inatención	53.40	53.29	0.946
Hiperactividad	53.60	56.15	0.152
TDA Index	52.60	53.98	0.333

En la tabla 5 se observa que los cuatro índices en ambos grupos se encuentran en un rango promedio de Puntajes T entre 50 y 55. Asimismo, se presentaron diferencias significativas entre ambos grupos para el índice de conducta oposicionista ( $p=0.018$ ), siendo más alto en el grupo no expuesto.

## Modelo de regresión lineal para los puntajes de la CPRS-RS y las concentraciones de Mn en el organismo

Se realizaron modelos de regresión lineal para conocer si se presentaría una relación lineal entre las variables de respuesta de la CPRS-RS y los niveles de Mn en el organismo. Los modelos fueron ajustados para restar la interferencia de variables como edad, género, niveles de hemoglobina del niño y escolaridad de la madre, las cuales podían influir en los resultados de la escala.

**Tabla 6.** Muestra la relación obtenida entre los índices de la CPRS-RS y los niveles de Mn en sangre y cabello

Índices Conners Puntaje T	Mn Cabello		Mn Sangre	
	Coeficiente $\beta$	p	Coeficiente $\beta$	p
Oposicionista	-.218	.059	.021	.793
TC/Inatención	-.056	.501	.105	.182
Hiperactividad	.035	.676	.089	.255
TDA/Index	.014	.868	.110	.158

Ajustado por edad, género, niveles de hemoglobina del niño y escolaridad de la madre

Como se muestra en la tabla 6, no se observó una relación lineal significativa entre los cuatro índices la CPRS-RS (conducta oposicionista, inatención, hiperactividad, TDA-Index) y los niveles de Mn tanto en sangre como en cabello.

## 7. DISCUSIÓN

Los objetivos de este trabajo fueron cumplidos ya que se describieron las conductas asociadas a TDA-H en niños expuestos a Mn. Se compararon los puntajes obtenidos en la CPRS-RS entre un grupo expuesto a Mn y otro grupo no expuesto y se observó que el grupo expuesto no presentó puntajes mayores en alguno de los cuatro índices de la escala. Igualmente, no se observó asociación entre los índices de la escala y las concentraciones de Mn en sangre y Mn en cabello en el organismo de estos niños.

Asimismo, los niveles de Mn en sangre y Mn en cabello encontrados en el grupo expuesto difieren significativamente del grupo no expuesto ( $p < 0.001$ ) demostrando que los niños residentes del distrito manganesífero presentan concentraciones mayores de este elemento para ambos biomarcadores.

Las altas concentraciones de Mn en cabello del grupo expuesto, que superan claramente al grupo no expuesto, indican que esta población presenta niveles de exposición crónicos, es decir, que se han encontrado expuestos al metal de forma repetida durante un periodo de tiempo prolongado, lo que puede alterar o modificar el desarrollo y funcionamiento del SNC (Dreisbach, 2002).

La utilización de Mn en sangre como un biomarcador de exposición sigue siendo controversial. Algunos autores sugieren que no es un indicador confiable debido a que su distribución y tiempo de vida media en el organismo es muy corto (Zheng, Kim, & Zhao, 2004). Sin embargo, estudios como el de Wasserman et al. (2006) apoyan utilizar este biomarcador y reportan niveles alrededor de 12  $\mu\text{g/l}$  de Mn sangre en población infantil expuesta al metal. En este estudio, la media de Mn en sangre del grupo expuesto fue de 10.04  $\mu\text{g/l}$ , la cual se encuentra en el nivel máximo de exposición establecido por la ATSDR (2000) e incluso el 45.5% del total del grupo rebasa esta cifra. La ATSDR (2008) señala que el Mn en sangre se asocia principalmente con niveles de exposición aguda, más que como un biomarcador de exposición crónica.

Hasta este momento no se cuenta con un valor de referencia para el Mn en cabello (ATSDR, 2001), estudios como el de Bouchard et.al. (2007) establecieron un punto de corte para Mn en cabello de 3 µg/g; en este trabajo la media para dicho biomarcador en el grupo expuesto fue de 14.2 µg/g, cantidad que es claramente superior al primer valor mencionado. A diferencia de Bouchard et. al. (2007) donde la vía de exposición a Mn fue por ingestión de agua, en este trabajo los niños estuvieron expuestos al metal por vía de inhalación.

Autores como Rodrigues & Batista (2008) sugieren que el Mn en cabello no es un indicador confiable para estimar la exposición a metales, debido a que se desconoce el mecanismo fisiológico mediante el cual el Mn se incorpora al tejido del cabello. Sin embargo, estudios como el de Bouchard et al. (2007) y Miekeley et al. (1998) sustentan el uso de este biomarcador como una forma eficiente para estimar la exposición al metal. De la misma forma, lo reportado en este trabajo apoya el uso de Mn en cabello como un marcador de exposición confiable y servirá de referencia para establecer un valor límite de concentración.

Las hipótesis planteadas en este estudio no fueron corroboradas ya que no se hallaron puntajes mayores de los cuatro índices de la CPRS-RS: conducta opositorista, inatención, hiperactividad y TDA Index en el grupo expuesto comparándolos con el grupo no expuesto. Los puntajes T promedio de cada índice se encontraron en un rango menor a 60, lo cual ubica a ambos grupos en un nivel de normalidad en conductas asociadas a TDA-H.

Asimismo, los puntajes de los cuatro índices de la escala no se encontraron asociados con los niveles de Mn en sangre o Mn en cabello, ya que los modelos de regresión lineal no mostraron una relación significativa entre cualquiera de los cuatro índices y las concentraciones de Mn en sangre y Mn en cabello de estos niños. Para tal fin, fue necesario que los análisis estadísticos se ajustaran por variables como edad, género, niveles de hemoglobina en el niño y escolaridad de la madre, las cuales podían ejercer un efecto en los resultados de la escala.

Los resultados de este estudio son similares a lo reportado por Bouchard et al. (2007) quienes no encontraron una asociación entre los puntajes de los cuatro índices de la escala Conners (reportada por los padres) y concentraciones altas de Mn en cabello en niños de edades similares expuestos al metal.

Los resultados presentados también son consistentes con lo reportado por Wright et al. (2006) quienes reportaron asociación entre una disminución de la memoria verbal y el CI verbal y niveles altos de Mn en cabello en niños expuestos a altas concentraciones del metal, pero no encontraron asociaciones entre los puntajes de escalas conductuales aplicadas a padres y profesores y concentraciones de Mn en cabello de dicha población.

La CPRS-RS es una de las escalas más utilizadas en la valoración clínica y los estudios de investigación sobre TDA-H (Elías-Cuadros, 2005). Es un instrumento eficiente para monitorear la respuesta al tratamiento farmacológico administrado en el TDA-H, como el metilfenidato o la atomoxetina (Derks, et al., 2007; Spencer, et al., 2009) de manera que este instrumento es sensible a detectar cambios conductuales provocados por una sustancia química que ejerce un efecto sobre el sistema nervioso.

Se propone que para futuros estudios se incluyan otros instrumentos de evaluación conductual complementarios que arrojen datos detallados sobre los diferentes comportamientos en niños expuestos de forma ambiental al metal. Una de estas escalas es la lista de verificación de comportamiento infantil (CBCL) (Achenbach, 1991), la escala SNAP-IV (Swanson, 1992) o bien incluir más de una versión de las diferentes escalas Conners. Esto permitirá conocer si estos niños presentan conductas relacionadas a otros aspectos psicológicos como el estado de ánimo, o bien, de orden afectivo y de personalidad y que se expresan en síntomas de ansiedad o depresión; en conductas como agresividad, nerviosismo, inquietud, tensión, somatización, apatía, falta de iniciativa o problemas para relacionarse con otros. Muchos de estos síntomas se han descrito claramente en población adulta altamente expuesta al metal (Mergler, 1998). Igualmente, se propone realizar una valoración neuropsicológica de las funciones cognitivas que hasta hoy se sabe están más comprometidas por exposición a Mn en población infantil e indagar si éstas se correlacionan con los datos conductuales.

Aunque los resultados obtenidos en este trabajo indican que los niños expuestos a Mn de forma ambiental no presentan conductas asociadas a TDA-H, la revisión de los modelos de patogénesis que explican el trastorno y la evidencia que han aportado otros estudios (Bouchard, et al., 2007; Ericson, et al., 2007; Woolf, et al., 2002), apuntan hacia la posibilidad de que existan mecanismos neuroquímicos y neuroanatómicos compartidos con los efectos neurotóxicos del Mn. Áreas de la CPF y sus conexiones con ganglios basales (especialmente el neostriado) se encuentran afectadas en el TDA-H. Es posible que estas alteraciones se manifiesten de forma posterior a la exposición a concentraciones del metal significativamente más altas que las cantidades a las que estuvieron expuestos los niños de este estudio y por un periodo de tiempo más prolongado.

De la misma manera, sabemos que el Mn afecta de forma importante a estructuras de los ganglios basales (núcleo caudado, putamen, globo pálido) causando incluso un desorden degenerativo conocido como manganismo, con síntomas similares a la enfermedad de Parkinson (Dobson, et al., 2004). También sabemos que la alta exposición a Mn afecta áreas de la CPF (Schneider, et al., 2009; Schneider, et al., 2006) específicamente el área dorsolateral, involucrada en funciones de planeación, memoria de trabajo y atención.

Los sistemas de neurotransmisión involucrados en el TDA-H, principalmente la DA, también se ven alterados por efectos del Mn, conocemos que debido a las características del metal, este induce la auto-oxidación de DA causando su depleción y por consiguiente, muerte neuronal. (Donaldson, et al., 1982; Millar, et al., 1990; Roy, et al., 1994). Por tanto, resulta plausible considerar que si el Mn afecta el funcionamiento normal de los sistemas dopaminérgicos, esto se manifieste en síntomas de inatención e hiperactividad.

## **Fortalezas y limitaciones**

La limitación más importante de este estudio fue no contar con las evaluaciones de los profesores, esto se debió a que no fue posible acceder a las instituciones educativas de las comunidades que fueron incluidas en este estudio, de manera que sólo se estableció contacto con las instancias de salud adscritas a estas comunidades rurales. Desde un punto de vista clínico, podemos suponer que padres y profesores poseen una apreciación diferente de las conductas que manifiestan los niños. La literatura menciona que es frecuente que lo reportado por padres y profesores en el contexto de la valoración clínica se correlaciona poco (Elías-Cuadros, 2005). En el contexto escolar, los niños requieren seguir normas y reglas específicas, de manera que es relativamente más sencillo detectar aquellas conductas que escapan a un patrón de comportamiento esperado. En casa, las reglas o normas de crianza pueden ser más laxas, de tal manera que un comportamiento inapropiado o inusual puede ser considerado por los padres, como normal o esperado.

La evaluación de los profesores permitiría establecer correlaciones con lo reportado por los padres y por ende corroborar el nivel de confiabilidad y viabilidad de emplear este instrumento. Existen otras limitantes que se relacionan con las condiciones sociodemográficas de la muestra, por ejemplo, el nivel de escolaridad de los padres (a quienes van dirigidos este tipo de instrumentos). Esto muestra la necesidad de emplear instrumentos estandarizados. Hasta este momento, la versión de la Escala Connors que fue empleada, no ha sido estandarizada en población mexicana.

Una fortaleza de este trabajo en comparación con el estudio de Bouchard et al. (2007) (el antecedente más directo de este trabajo), consistió en contar con muestras de dos tipos de biomarcadores y establecer comparaciones. El diseño de este trabajo incluyó un grupo no expuesto, lo que respaldó emplear un instrumento no estandarizado y el tamaño de la muestra fue mayor (n=172) en comparación con el diseño y la muestra de Bouchard (n=46).

## 8. CONCLUSIONES

Las altas concentraciones de Mn encontradas en el cabello de los niños de este estudio, indican que éstos se han encontrado expuestos al metal de forma crónica, lo que evidencia que presentan un riesgo significativo de manifestar alteraciones en el sistema nervioso por efectos del metal y esto se potencia debido a diferencias en la farmacocinética y metabolismo del Mn, ya que retienen más y excretan menos Mn; además, la barrera hematoencefálica aun se encuentra en desarrollo. Lo anterior conlleva la necesidad de establecer formalmente límites de exposición ambiental a sustancias potencialmente tóxicas, en este caso Mn, en aquellos contextos donde existen poblaciones especialmente vulnerables e implementar medidas sanitarias y de prevención.

Este es el primer estudio que describe la asociación de dos tipos de biomarcadores (Mn en sangre y Mn en cabello) y conductas relacionadas a TDA-H, en una población infantil Latinoamericana expuesta de forma ambiental a Mn donde la vía de ingreso al organismo es por inhalación, la cual representa el mecanismo de entrada de mayor riesgo para el SNC.

Los resultados obtenidos en este trabajo indican que los niños expuestos a Mn de forma ambiental por vía de inhalación, no presentan conductas asociadas a TDA-H, específicamente: conducta oposicionista, inatención e hiperactividad.

Futuros avances en la investigación sobre los efectos neurotóxicos del Mn deberán ir en relación a indagar cuáles son los mecanismos específicos que regulan las diferentes vías de ingreso del Mn al SNC, sus efectos en el neurodesarrollo, así como a poder describir si las diferentes fuentes de exposición ocasionan efectos particulares sobre aspectos neuroconductuales o neuropsicológicos en poblaciones expuestas a altas concentraciones de Mn, en particular en población infantil, de la cual tenemos poco conocimiento.

## 1. REFERENCIAS

1. Abdel-Hamid, M. M., El-Desoky, S. A., & Magdi, S. M. (1990). Estimation of manganese in blood between exposed workers to different concentrations at industrial units. *The Egypt Journal of Pharmacological Science*, 31, 143-150.
2. Achenbach, T. (1991). *Manual for Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profil*. Burlington University of Vermont. Department of Psychiatry.
3. Alessio, L., Apostoli, P., Ferioli, A., & Lombardi, S. (1989). Interference of manganese on neuroendocrinal system in exposed workers. Preliminary report. *Biological Trace Elements and Teratology*, 7, 249-253.
4. Ambani, L. M., Vanwoert, M. H., & Murphy, S. (1975). Brain peroxidase and catalase in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 32, 114-118.
5. Anantharam, V., Kitazawa, M., Wagner, J., Kaul, S., & Kanthasamy, A. G. (2002). Caspase 3-dependent proteolytic cleavage of protein kinase Cdelta is essential for oxidative stress-mediated dopaminergic cell death after exposure to methycyclopentadienyl manganese tricarbonyl. *Neuroscience*, 22, 1738-1751.
6. Aschner, M., & Aschner, J. L. (1991). Manganese neurotoxicity: Cellular effects and blood-brain barrier transport. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 15, 333-340.
7. Aschner, M., & Dorman, D. C. (2006). Manganese: Pharmacokinetics and molecular mechanisms of brain uptake. *Toxicological Reviews*, 25(3), 147-154.
8. Aschner, M., Erikson, K. M., & Dorman, D. C. (2005). Manganese dosimetry: Species differences and implications for neurotoxicity. *Crit Rev Toxicol*, 35(1), 1-32.
9. Aschner, M., Guilarte, T., Schneider, J., & Zheng, W. (2007). Manganese: Recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 221, 131- 147.
10. Association, A. P. (1994). *DSM IV. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington: Masson.
11. ATSDR. (2000). *Toxicological profile for manganese*. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
12. ATSDR. (2001). *ATSDR Hair Analysis Panel Discussion: Exploring the State of the Science*. Lexington: MA: Eastern Research Group.
13. ATSDR. (2008). *Toxicological Profile of Manganese* Atlanta: Agency for Toxic Substances and Disease Registry
14. Barkley, R. A. (1990a). *Behavior rating scales and Checklist*, En: M. Rutter, A.H. Tuma & I.S. Lann (Eds.) *Assesment and diagnosis in child Psychology*. New York: Guilford.
15. Barkley, R. A. (1990b). *Behavior rating scales*. En: *Attention-Deficit/hiperactivity Disorder: A handbokk for diagnosis and treatment*. New York: Guilford.

16. Barkley, R. A. (1997). Behavioral inhibition sustained, attention and executive function: Constructing a unifying theory of ADHD. *Psychological Bulletin*, 121, 65-94.
17. Barlow, P. J. (1983). A pilot study on the metal levels in the hair of hiperactive children. *Med Hypotheses*, 11, 309-318.
18. Beuter, A., Mergler, D., de Geoffroy, A., Carriere, L., Bélanger, S., Varghese, L., et al. (1994). Diadochokinesimetry: a study of patients with Parkinson's disease and manganese exposed workers. *Neurotoxicology*, 15, 655-664.
19. Biederman, J., & Spencer, T. (1999). Attention-deficit/hiperactivity Disorder (ADHD) as a noradrenergic disorder. *Biological Psychiatry*, 46, 1234-1242.
20. Bock, N. A., Paiva, F. F., & Nascimento, G. C., et al. (2008). Cerebrospinal fluid to brain transport of manganese in a non-human primate revealed by MRI. *Brain Research*(1198), 160-170.
21. Bouchard, M., Laforest, F., Vandelac, L., Bellinger, D., & Mergler, D. (2007). Hair Manganese and Hyperactive Behaviors: Pilot Study of School-Age Children Exposed through Tap Water. *Environmental Health Perspectives*, 115, 122-127.
22. Brown, T. (2003). *Trastorno por Déficit de Atención y comorbilidades en niños, adolescentes y adultos*. Barcelona: Panamericana.
23. Calne, D. B., Chu, N. S., Huang, C. C., Lu, C. S., & Olanow, W. (1994). Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology*, 44, 1583-1586.
24. Castellanos, F. (2002b). Anatomic magnetic resonance imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Dialogs of Clinical Neuroscience*, 444-448.
25. Castellanos, F., & Acosta, M. T. (2004). Neuroanatomía del trastorno por déficit de atención con hiperactividad. *Revista de Neurología*, 38(131-136).
26. Castellanos, F., & Tannock, R. (2002a). Neuroscience of attention-deficit/hiperactivity disorder: the search for endophenotypes. *Nature Review Neuroscientific*, 3, 617-628.
27. Cohen, G. (1984). Oxy-radical toxicity in catecholamine neurons. *Neurotoxicology*, 5, 77-82.
28. Collip, P. J., Chen, S. Y., & Maitinsky, C. S. (1983). Manganese in infant formulas and learning disabilities. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 27, 488-494.
29. Conners, C. K. (2001). *Conners' Rating Scales-Revised: Technical Manual*. Canadá: MHS Multy Health Systems.
30. Conners, C. K., Erhard, E., & Sparrow, E. P. (1998). *The Conners Adult ADHA Rating Scale (CAARS)*. Toronto: Multi-Health Systems.
31. Crossgrove, J. S., & Yokel, R. A. (2004). Manganese distribution across the blood-brain barrier III. The divalent metal transporter-1 is not the major mechanism mediatinf brain manganese uptake. *Neurotoxicology*, 25(3), 451-460.

32. Crossgrove, J. S., & Yokel, R. A. (2005). Manganese distribution across the blood-brain barrier IV. Evidence of brain influx through store-operated calcium channels. *Neurotoxicology*, *25*, 297-307.
33. Davidsson, L., Cederblad, A., Hagebo, E., Lönnerdal, B., & Sandström, B. (1988). Intrinsic and extrinsic labeling for studies of manganese absorption in humans. *Journal of Nutrition*, *118*, 1517-1524.
34. Davidsson, L., Cederblad, A., Lönnerdal, B., & Sandström, B. (1989). Manganese retention in man: A method for estimating manganese absorption in man. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *49*, 170-179.
35. Davis, C. D., Malecki, E. A., & Greger, J. L. (1992). Interactions among dietary manganese, heme iron and non-heme iron in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *56*, 926-932.
36. Derks, E. M., Dolan, C. V., Hudziak, J. J., Neale, M. C., & Boomsma, D. I. (2007). Assessment and Etiology of Attention Deficit Hiperactivity Disorder and Oppositional Defiant Disorder in Boys and Girls. *Behavioral Genetics*, *37*, 559-566.
37. Dobson, A. W., Erikson, K. M., & Aschner, M. (2004). Manganese Neurotoxicity. *Acad. Sci*, *1012*, 115-128.
38. Donaldson, D., McGregor, D., & Labella, F. S. (1982). Manganese neurotoxicity: a model for free radical mediated neurodegeneration? *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, *60*, 1398-1405.
39. Dorman, D. C., Struve, M. F., Marshal, M. W., Parkinson, C. U., James, R. A., & Wong, B. A. (2006). Tissue manganese concentrations in young male Rhesus monkeys following subchronic manganese sulfate inhalation. *Toxicological Sciences*, *92*(1), 201-210.
40. Dörner, K., Dziadzka, S., Höhn, A., Sievers, E., Oldigs, H. D., Schulz-Lell, G., et al. (1989). Longitudinal manganese and copper balances in young infants and preterm infantas fed on breast-milk and adapted cow's milk formulas. *British Journal of Nutrition*, *61*(559-572).
41. Dreisbach, R. (2002). *Manual de Toxicología*. México: Manual Moderno.
42. Du Paul, G. J., Power, T. J., Anastopoulos, A. D., & Reid, R. (1998). *ADHD Rating Scales-IV: Checklists, Norms and Clinical interpretation*. New York: Guilford.
43. Elías-Cuadros, Y. (2005). *Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad: Bases neurobiológicas, modelos neurológicos, evaluación y tratamiento*. México: Trillas.
44. Emond, V., Joyal, C., & Poissant, H. (2009). Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Encephale*, *35*, 107-114.
45. EPA. (1995). *Workshop on the bioavailability and oral toxicity of manganese* Washington, D.C: Environmental Criteria and Assessment Office, Office of Research and Development, Office of Science and Technology, Office of Water, U.S. Environmental Protection Agency.

46. EPA, U. (2003). *Health Effects Support Document for Manganese*. Washington, D.C: Health and Ecological Criteria Division.
47. EPA, U. S. (1999). *Integrated Risk Information System (IRIS) on Manganese*. Washington, DC: Office of Research and Development.
48. Ericson, J. E., Crinella, F. M., Clarke-Stewart, K. A., Allhusen, V. D., Chan, T., & Robertson, R. T. (2007). Prenatal manganese levels linked in childhood behavioral disinhibition. *Neurotoxicology and Teratology*, 29, 181-187.
49. Erikson, K. M., & Aschner, J. L. (2003). Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochemistry Int*, 43, 475-480.
50. Erikson, K. M., Syversen, T., & Aschner, J. L. (2005). Interactions between excessive manganese exposure and dietary iron-deficiency in neurodegeneration. *Environmental Toxicology Pharmacology*, 19, 415-421.
51. Finkelstein, Y. (2007). Modulation of cholinergic systems by manganese. *Neurotoxicology*, 28, 1003-1014.
52. Finley, J. W., & Davis, C. D. (1999). Manganese deficiency and toxicity: are high or low dietary amounts of manganese cause for concern? *Biofactors*, 10, 15-24.
53. Finley, J. W., Johnson, P. E., & Johnson, L. K. (1994). Sex affects manganese absorption and retention by humans from a diet adequate in manganese. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 60, 949-955.
54. Fitsanakis, V. A., Au, C., Erikson, K. M., & Aschner, M. (2006). The effects of manganese on glutamate, dopamine and gammaaminobutyric acid regulation. *Neurochem Int*, 48, 426-433.
55. Fuster, J. M. (2008). Chapter 2. Anatomy of the Prefrontal Cortex. Chapter 6. Neurophysiology. *The Prefrontal Cortex* (pp. 7-58). China: Academy Press. Elsevier.
56. Golub, M. S., Hogrefe, C. E., Germann, S. L., Tran, T. T., Beard, J. L., Crinella, F. M., et al. (2005). Neurobehavioral evaluation of rhesus monkey infants fed cow's milk formula, sow formula or soy formula with added manganese. *Neurotoxicol and Teratology*, 27(615-627).
57. González, A., & Ramos, J. (2006). *La atención y sus alteraciones: Del cerebro a la conducta*. México: Manual Moderno.
58. Guzelian, P. S., Henry, C. J., & Olin, S. S. (1992). *Similarities and differences between children and adults: Implications for risk assessment*. . Washington, D.C: International Life Sciences Institute Press.
59. Hernandez, M. (2002). *Motivación animal y humana*. México: El Manual Moderno. Instituto de Neurociencias: Universidad de Guadalajara: Facultad de Psicología, UNAM.
60. Holmes, J. (1994). Assessment of developmental toxicity: Neuropsychological batteries. *Environmental Health Perspectives*, 102.

61. IOM. (2002). *Dietary Reference Intakes: Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. Washington DC: National Academy Press.
62. Jarvisalo, J., Olkinuora, M., & Kiilunen, M., et al. (1992). Urinary and blood manganese in occupationally nonexposed populations and in manual metal arc welders of mild steel. *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 63, 495-501.
63. Johnson, P. E., G.I, L., & Korynta, E. D. (1991). Absorption and biological half-life in humans of intrinsic and extrinsic <sup>54</sup>Mn tracers from foods of plant origin. *Journal of Nutrition*, 121(5), 711-717.
64. Katsuragi, T., Takahashi, T., Shibuya, K., Nagatomo, H., & Iwabuchi, K. (1996). [A Parkinsonism patient exhibiting high-signal intensity in the globus pallidus on T1-weighted MRI of the head: The correlation with manganese poisoning.]. *Clinical Neurology*, 36, 780-782.
65. Keen, C. L., Ensunsa, J. L., & Clegg, M. S. (2000). Manganese metabolism in animals and humans including the toxicity of manganese. *Metal Ions in Biological Systems*, 37, 121.
66. Li, D., Sham, P. C., Owen, M. J., & He, L. (2006). Meta-analysis shows significant association between dopamine system genes and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Human Molecular Genetics*, 15, 2276-2284.
67. Liccione, J. J., & Maines, D. M. (1988). Selective vulnerability of glutathione metabolism and cellular defense mechanisms in rat striatum to manganese. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 247, 157-161.
68. Loney, J., & Milich, R. (1982). Hiperactivity, inattention and aggression in clinical practice.,. In E. K. G. I. B. (Eds.) (Ed.), *Advances in Developmental and behavioral Pediatrics* (Vol. 3). Greenwich: CT:JAI Press.
69. Marinho, C. R., & Manso, C. F. (1993). O<sub>2</sub> generation during neuromelanin synthesis. The action of manganese. *Acta Médica Portuguesa*, 6, 547-554.
70. Mena, I., Horiuchi, K., Burke, K., & Cotzias, G. C. (1969). Chronic manganese poisoning: Individual susceptibility and absorption of iron. *Neurology*, 19, 1000-1006.
71. Mena, I., Horiuchi, K., & Lopez, G. (1974). Factors enhancing entrance of manganese into the brain: Iron deficiency and age *Journal of Nuclear Medicine*, 15, 516.
72. Mergler, D. (1998). *Capítulo 7. Sistema Nervioso. In M. d T. y A. Sociales*. Madrid: Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Subdirección General de Publicaciones: Manual de Salud y Seguridad en el Trabajo.
73. Mergler, D., Baldwin, M., Bélanger, S., Larribe, F., Beuter, A., Bowler, R., et al. (1999). Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunction: Results from a community based study. *Neurotoxicology*, 20, 327-342.

74. Mergler, D., Huel, G., Bowler, R., Iregren, A., Bélanger, S., Baldwin, M., et al. (1994). Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environmental Research*, 64, 151-180.
75. Miekeley, N., Dias Carneiro, M. T., & da Silveira, C. L. (1998). How reliable are human hair reference intervals for trace elements? *The Science of the Total Environment*, 218, 9-17.
76. Millar, D. M., Buttner, G. R., & Aust, S. D. (1990). Transition metals as catalysis of autooxidation reactions. *Free Radic. Biol. Med*, 8, 95-108.
77. NRC. (1993). *National Research Council. Pesticides in the diets of infants and children* Washington, DC National Academy Press.
78. Ortega-García, J. A., Ferrís-Tortajada, J., Cánovas-Conesa, A., & García-Castell, J. (2005). Neurotóxicos medioambientales (y II). Metales: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediátrica Española*, 63, 182-192.
79. Pal, P. K., Sami, A., & Calne, D. B. (1999). Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging, and pathology. *Neurotoxicology*, 20, 227-238.
80. Parenti, M., Rusconi, L., Cappabianca, V., Parati, E., & Groppetti, A. (1987). Role of dopamine in manganese neurotoxicity. *Brain Research*, 473, 236-240.
81. 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. *Epidemiology*, 14.
82. Pliszka, S. R., Mc Cracken, J., & Maas, J. (1996). Catecholamines in attention-hyperactivity disorder: Current perspectives. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 35(3), 264-272.
83. Rains, D. (2004). *Principios de Neuropsicología Humana*. México: Mc Graw Hill.
84. Reaney, S., Bench, G., & Smith, D. (2006). Brain accumulation and toxicity of Mn(II) and Mn(III) exposures. *Toxicological Sciences*, 93, 114-124.
85. Riojas-Rodríguez, H. (2004). *Impacto en la salud del ecosistema por actividades antropogénicas en una cuenca manganesífera*. México: Instituto Nacional de Salud Pública.
86. Riojas-Rodríguez, H., Solís-Vivanco, R., Schilman, A., Montes, S., Rodríguez, S., Ríos, C., et al. (2010). Intellectual Function in Mexican Children Living in a Mining Area and Environmentally Exposed to Manganese. *Environmental Health Perspectives*, 118, 1465-1470.
87. Rodrigues, J., & Batista, B. (2008). Evaluation of the use of human hair for biomonitoring the deficiency of essential and exposure to toxic elements. *Science of the Total Environment* 405, 370-376.

88. Roels, H. A., Ghyselen, P., & Buchet, J. P. (1992). Assessment of permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med*, 49(25-34).
89. Rosselli, M., Ardila, A., Pineda, D., & Lopera, F. (1997). *Neuropsicología Infantil*. Colombia: Prensa creativa.
90. Roth, J. A. (2006). Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination. 39, 45-57.
91. Roy, B. P., Paice, M. G., Archibald, F. S., Misra, S. K., & Misiak, L. E. (1994). Creation of metal-complexing agents, reduction of manganese dioxide, and promotion of manganese peroxidase-mediated Mn (III) production by cellobiose: quinone oxidoreductase from *Trametes versicolor*. *J. Biol. Chem*, 269, 19745-19750.
92. Ruoff, W. (1995). *Relative bioavailability of manganese ingested in food or water*. In: *Proceedings: Workshop on the bioavailability and oral toxicity of manganese*, Omni Netherland Plaza Lexington, MA.
93. Sagvolden, T., Aase, H., Zeiner, P., & Berger, D. (1998). Altered reinforcement mechanisms in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav. Brain Res*, 94, 61-71.
94. Sagvolden, T., Johansen, E. B., Aase, H., & Russell, V. A. (2005). A dynamic developmental theory of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) predominantly hyperactive/impulsive and combined subtypes. *The Behavioral and Brain Science*, 28, 397-419.
95. Salazar, M., Peralta, C., & Pastor, F. J. (2009). *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica* (2a ed.). Buenos Aires. Madrid: Panamericana.
96. Schneider, J. S., Decamp, E., Clark, K., Bouquio, C., Syversen, T., & Guilarte, T. R. (2009). Effects of chronic manganese exposure on working memory in non-human primates. *Brain Research*, 1258, 86-95.
97. Schneider, J. S., Decamp, E., Jo Koser, A., Fritz, S., Gonczi, H., Syversen, T., et al. (2006). Effects of chronic manganese exposure on cognitive and motor functioning in non-human primates. *Brain Research*, 1118, 222-231.
98. Siqueira, M., Hirata, M. H., & Adballa, D. S. (1991). Studies on some biochemical parameters in human manganese exposure. *La Medicina del Lavoro*, 82(6), 504-509.
99. Spencer, T. J., Greenbaum, M., Ginsberg, L. D., & Murphy, W. R. (2009). Safety and Effectiveness of Coadministration of Guanfacine Extended Release and Psychostimulants in Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 19, 501-510.
100. Stahl, S. M. (2000). *Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical application*. New York: Cambridge University Press.

101. Sumino, K., Hayakawa, K., Shibata, T., & Kitamura, S. (1975). Heavy metals in normal Japanese tissues: Amounts of 15 heavy metals in 30 subjects. *Archives of Environmental Health, 30*, 487-494.
102. Swanson, J. M. (1992). *School-Based Assessments and Intervention for ADD Students*. Irvine, C.A: KC Publishing.
103. Takser, L., Mergler, D., Hellier, G., Sahuquillo, J., & Huel, G. (2003). Manganese monoamine metabolite levels at birth, and child psychomotor development. *Neurotoxicology, 24*, 667-674.
104. Wasserman, G. A., Liu, X., Parvez, F., Ahsan, H., Factor-Litvak, P., van Geen, A., et al. (2006). Water arsenic exposure and children's intellectual function in Araihasar, Bangladesh. *Environmental Health Perspectives, 114*, 1329-1333.
105. Wiznitzer, M. (1999). Common behavioral issues in child Neurology. *Sylaby Meeting*, 1-11.
106. Woolf, A., Wright, R., Amarasiriwardena, C., & Bellinger, D. (2002). A child with chronic manganese exposure from drinking water *Environmental Health Perspectives, 110*, 613-616.
107. Wright, R. O., Amarasiriwardena, C., Woolf, A. D., Jim, R., & Bellinger, D. C. (2006). Neuropsychological correlates of hair arsenic, manganese, and cadmium levels in school-age children residing near a hazardous waste site. *Neurotoxicology, 27*, 210-216.
108. Yamada, M., Ohno, S., Okayasu, I., Okeda, R., Hatakeyama, S., Watanabe, H., et al. (1986). Chronic manganese poisoning: A neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathologica, 70*, 273-278.
109. Zhang, G., Liu, D., & He, P. (1995). A preliminary study of the effects of manganese on learning abilities of primary school pupils. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi, 29*, 156-158.
110. Zheng, W., Kim, H., & Zhao, Q. (2004). Comparative toxicokinetics of manganese chloride and methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) in Sprague-Dawley rats. *Toxicology Sciences, 54*, 295-301.
111. Zheng, W., Ren, S., & Graziano, J. H. (1998). Manganese inhibits mitochondrial aconitase: A mechanism of manganese neurotoxicity *Brain Research, 799*, 334-342.

## 9. ANEXOS

### ANEXO 1

#### CUESTIONARIO PARA PADRES **ESCALA CONNERS-R** (Versión breve)

No. De Reac	
	<b>CONDUCTA OPOSICIONISTA</b>
2	Colérico y resentido.
6	Discute con adultos.
11	Pierde el control.
16	Se muestra irritable.
20	Desafiante o se niega ante las órdenes de los adultos.
24	Hace cosas a sabiendas de que puede molestar a otras personas.
	<b>TRASTORNOS COGNITIVOS/INATENCIÓN</b>
3	Dificultad para hacer o terminar la tarea.
8	Fracasa en completas encargos.
12	Necesita supervisión para lograr sus objetivos.
17*	Evita tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajo en la escuela o la tarea).
21*	Tiene dificultad para concentrarse en las clases.
25*	No sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones (No se explica por conducta oposicionista o por problemas para comprender instrucciones).
	<b>HIPERACTIVIDAD</b>
4	A menudo "está en marcha" o actúa como si tuviera un motor.
9	Dificultad para controlarse mientras se hacen las compras.
14	Corre o trepa en lugares o situaciones inadecuadas.
18	Inquieto y sin descanso, de forma anormal.
22	Dificultad para esperar en filas o guardar su turno en juegos o actividades grupales.
26	Dificultad para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
	<b>TDA (INDEX)</b>
1	Inatento y fácilmente distraído.
5	Se mantiene atento un lapso corto de tiempo.
7	Manos o pies inquietos, o se retuerce en el asiento.
17*	Evita tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido (como trabajo en la escuela o la tarea).
21*	Tiene dificultad para concentrarse en las clases.
25*	No sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones (No se explica por conducta oposicionista o por problemas para comprender instrucciones).

\*Estos reactivos son compartidos por dos índices: Trastornos Cognitivos/Inatención y TDA-H Index.

## ANEXO 2

### Mapa de Distrito Manganésífero de Molango, Hidalgo, México

