

Efectos tóxicos del manganeso

Ribani Ramírez y Ayala¹ y María Isabel Azcona-Cruz²

Resumen

El manganeso (Mn) es un elemento traza requerido en mínimas cantidades para el crecimiento, desarrollo y función de los seres humanos, pero en exceso puede ser un potente neurotóxico. Es un componente normal del aire, el suelo, el agua y los alimentos; además, se utiliza en una gran variedad de productos como fuegos artificiales, baterías secas, fertilizantes, pinturas, cosméticos y aditivos en la gasolina. La principal forma de exposición al Mn es por consumo de alimentos como cereales, legumbres y frutos secos o suplementos nutricionales. Se sabe que los factores de riesgo ocupacional se incrementan en los trabajadores de fundiciones de acero o soldadores, quienes pueden presentar altos niveles de Mn en sangre. Se ha reportado que la neurotoxicidad producida por el Mn se asocia con alteraciones motoras y cognitivas conocidas como manganismo. Los mecanismos subyacentes a esta condición tóxica siguen siendo desconocidos, ya que los signos clínicos y síntomas son parecidos, mas no idénticos, a los de la enfermedad de Parkinson (EP).

PALABRAS CLAVE: Intoxicación. Manganeso. Toxicidad. Manganismo. Salud pública.

¹Coordinación de Planeación y Estadística
Hospital Regional Presidente Juárez ISSSTE
Oaxaca, Oax., México

²Catedrático. Facultad de Medicina y Cirugía
Universidad Autónoma Benito Juárez de Oaxaca
Oaxaca, Oax., México

Recibido: 01-03-2016

Aceptado: 15-08-2016

Correspondencia:

Ribani Ramírez y Ayala

E-mail: ribani.ramirez@issste.gob.mx

Rev Esp Méd Quir. 2017;22:71-5

Toxic effects of manganese

Ribani Ramírez y Ayala¹ and María Isabel Azcona Cruz²

Manganese (Mn) is a trace element required in small quantities for growth, development, and function of human beings, but in excess it can be a potent neurotoxicant. It is a normal constituent of air, soil, water, and food; Mn is also used in a wide variety of other products, including: fireworks, dry-cell batteries, fertilizer, paints, medical imaging agents, cosmetics, and it may also be used as an additive in gasoline. The primary way you can be exposed to Mn is by eating food such as grains, beans, and nuts or manganese-containing nutritional supplements. The occupational risk factor increases in steel foundry workers or welders who may have high levels of Mn in their blood. It has been reported that the Mn neurotoxicity is associated with motor and cognitive disturbances known as Manganism. The mechanisms underlying these toxic condition remain unknown, Manganism causes clinical signs and symptoms resembling, but not identical to, Parkinson's disease.

KEY WORDS: Intoxication. Manganese. Toxicity. Manganism. Public health.

¹Investigador

Coordinación de Enseñanza e Investigación
Oaxaca, Oax., México

²Coordinación de Enseñanza e Investigación

Hospital Regional Presidente Juárez
ISSSTE

Oaxaca, Oax., México

Correspondence:

María Isabel Azcona-Cruz

E-mail: miazcona@issste.gob.mx

INTRODUCCIÓN

El Mn es un metal de color plateado que en la naturaleza no se encuentra en forma pura, sino combinado con otros elementos como oxígeno, azufre y cloro. Se halla en el aire, el agua, el suelo y en la mayoría de los alimentos (**Tabla 1**)¹. Se sabe que el grado de corrosión en los sistemas de distribución de agua potable se relaciona con altos niveles de iones de Mn que pueden causar graves daños en la salud². Por otra parte, existen reportes en México acerca del alto contenido de Mn y otros metales en el suelo, lo que pone en riesgo potencial el consumo de alimentos como el maíz³. Además, se considera que la ruta más peligrosa de exposición está en el aire, ya que las partículas pueden entrar en el cuerpo a través de los pulmones y acceder directamente al cerebro por medio de la captación olfativa, evitando los mecanismos homeostáticos excretorios⁴. En la industria se utiliza principalmente en la producción de acero para mejorar la

dureza, rigidez y fuerza, así como en la elaboración de fuegos artificiales, fertilizantes, pinturas, cosméticos y aditivos en la gasolina¹.

Se han identificado varios factores que determinan si la exposición al Mn es perjudicial, entre los que se encuentran: la dosis, el tiempo de exposición y el tipo de contacto que se tiene con el metal, así como la edad, el sexo, el tipo de dieta, el estilo de vida, la condición de salud y la exposición con otras sustancias tóxicas¹.

TOXICOCINÉTICA

La principal vía de absorción es a través del tracto gastrointestinal, aunque también se produce en los pulmones después de la exposición por inhalación^{5,6}, por inyección intravenosa de narcóticos ilegales⁷ o por vía cutánea¹. Es importante la vía oral, ya que por medio de la ingesta diaria se aportan las cantidades

Tabla 1. Principales fuentes de exposición al Mn según la *Agency for Toxic Substances and Disease Registry/CDC*¹

Alimentos	Riesgo ocupacional	Agua potable y suelo	Aire
Consumo de alimentos o suplementos nutricionales que contienen Mn. Los vegetarianos que consumen alimentos ricos en Mn, tales como cereales, legumbres y frutos secos, así como los bebedores de té, pueden tener una mayor ingesta de Mn que la persona promedio	Las personas que trabajan soldaduras o en producción de acero pueden aumentar sus probabilidades de ser expuestas a altos niveles de Mn	Debido a que el Mn es un componente natural del medio ambiente, puede encontrarse en agua, aire y suelo. El Mn se encuentra en aguas subterráneas, agua potable y el suelo en niveles bajos	Existen emisiones de Mn en el aire a partir de las industrias que utilizan o fabrican productos que contienen Mn, minería y humo del escape de los automóviles. Las personas que fuman tabaco o inhalan humo de segunda mano suelen estar expuestas

requeridas para conservar la salud (entre 2.3 y 8.8 mg) (Tabla 2)⁸, pero puede ser mucho mayor cuando se consumen alimentos o agua contaminados con altos niveles de Mn⁹. Actualmente se ha identificado que otra fuente de exposición, particularmente en neonatos, es el consumo de fórmulas lácteas¹⁰ o no lácteas a base de soja¹¹.

El Mn posee una vida media relativamente corta en la sangre (1.8 h)¹² y una vida media larga en los huesos (entre 8 y 9 años)¹³. Cuando se encuentra en la circulación, se acumula principalmente en el hígado (1.2-1.3 mg/kg)¹⁴, cerebro (0.15-0.46 mg/kg)¹⁵ y huesos (1 mg/kg hasta 43%)¹⁶.

El cerebro ha sido estudiado por ser uno de los órganos blanco más importantes; con imágenes por resonancia magnética se ha establecido que en personas expuestas se acumula más Mn en el globo pálido que en otras estructuras cerebrales¹⁷, como la sustancia

nigra pars compacta, el tálamo, el núcleo caudado, el putamen y la corteza¹⁸. En cuanto a los niveles intracelulares, se ha reportado que el Mn afecta a la actividad mitocondrial¹⁹.

La principal vía de eliminación es por heces y en menor proporción por la orina²⁰, leche materna¹⁰ y sudor²¹.

En una situación de sobreexposición al Mn, éste se acumula en la región de los ganglios basales del cerebro causando un síndrome denominado manganismo²², que induce signos y síntomas similares, pero no idénticos, a los de la EP^{6,23}. No está clara la relación entre el manganismo y la EP, ya que se ha demostrado que las neuronas dopaminérgicas en la sustancia *nigra pars compacta* y sus terminales en el cuerpo estriado, que son lesionadas en la EP, permanecen intactas después de la intoxicación con Mn²⁴. Sobre los factores de riesgo genéticos y ambientales involucrados

Tabla 2. Valores de referencia y recomendaciones de agencias internacionales con respecto a los niveles de Mn

Regulación	Concentración de Mn	Especificaciones
FNB/IOM	2.3 mg/día (ingesta)	Recomendación para hombres (adultos)
EPA	1.8 mg/día (ingesta) 1 mg/l durante 1-10 días 0.3 mg/l (agua potable)	Recomendación para mujeres (adultas) No produce efectos adversos en niños Límite recomendable
FDA	< 0.05 mg/l (agua embotellada)	Límite permisible
OSHA*	5 mg/m ³ (aire)	Límite legal en el aire durante una jornada de trabajo de 8 h
NOM-127-SSA1-1994	0.15 mg/l (agua potable)	Límite permisible

*Personas ocupacionalmente expuestas.

FNB/IOM: *Food and Nutrition Board/Institute of Medicine*; EPA: *Environmental Protection Agency*; OSHA Administración de Seguridad y Salud Ocupacional; NOM-127-SSA1-1994: Norma Oficial Mexicana «Salud ambiental, agua para uso y consumo humano-límites permisibles de calidad y tratamientos a que debe someterse el agua para su potabilización».

en la susceptibilidad a esta enfermedad, se ha demostrado recientemente un vínculo entre la proteína Park9 relacionada con el desarrollo de la EP y el manganismo²⁵.

En los adultos el principal efecto sobre la salud está asociado con la alteración de las habilidades motoras, no siendo así en los niños, quienes presentan efectos negativos sobre la memoria y la capacidad de aprendizaje^{26,27}. Es indispensable la detección temprana en ellos con biomarcadores como la dentina de los dientes de leche, que proporciona información fiable sobre el desarrollo de las exposiciones a Mn²⁸.

Cabe señalar que otros estudios han descrito ampliamente los efectos adversos por sobreexposición a Mn a nivel cardiovascular²⁹, hematológico³⁰, endocrino³¹ y hepático³².

DIAGNÓSTICO

Entre los principales biomarcadores para cuantificar la concentración de Mn en el cuerpo humano se consideran los niveles recomendables de 4-15 mg/l en sangre, de 1-8 mg/l en orina y de 0.4-0.85 mg/l en suero. Debido a que el exceso de Mn es eliminado del cuerpo en pocos días, es difícil medir la exposición con pruebas de laboratorio comunes. La espectroscopia de resonancia magnética es una técnica útil para cuantificar marcadores neuroquímicos asociados con la exposición a Mn^{1,33}.

TRATAMIENTO

Inicialmente se debe evitar la fuente de exposición al metal y posteriormente debe considerarse la terapia de quelación vía intravenosa con ácido etilendiaminotetraacético, que aumenta la excreción de Mn en la orina y disminuye la concentración en la sangre. Sin embargo, esta terapia no mejorará significativamente los síntomas clínicos de los pacientes y sólo puede ayudar a reducir la carga corporal de Mn. Otra opción incluye la administración de suplementos de hierro³⁴. Una alternativa más es el ácido paraaminosalicílico, un fármaco aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) utilizado para el tratamiento de tuberculosis que ha demostrado una eficacia prometedora en el tratamiento de intoxicación severa por Mn con un pronóstico favorable^{35,36}.

PREVENCIÓN

Las recomendaciones de la Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades¹ del CDC son las siguientes:

- Evitar inhalar Mn en el trabajo: en ciertas ocupaciones como, por ejemplo, en fundiciones de acero o en áreas en donde se sueldan materiales, se detectan niveles altos de Mn en el aire, por lo que se deben tomar precauciones para evitar inhalarlo usando una máscara apropiada que limite la cantidad que se respira¹.
- Evitar el uso de ropa contaminada con polvo de Mn en casa o el automóvil: los trabajadores expuestos a niveles altos de Mn en el aire pueden acumular polvo en la ropa, por lo que ésta se debe remover antes de entrar al automóvil o al hogar¹.
- Evitar inhalar vapores de soldadura en casa realizándose en un área bien ventilada. Los niños deben mantenerse alejados de los vapores de soldadura¹.
- Dieta: se pueden absorber altas cantidades de Mn si la dieta es pobre en hierro. Por ello es importante suministrar a los niños una dieta balanceada¹. Cabe señalar el posible riesgo de exposición en lactantes que consumen fórmula láctea y no láctea a base de soja^{10,11}.
- Agua: el agua de grifo y el agua embotellada generalmente contienen niveles seguros de Mn, pero el agua de manantial puede estar contaminada, por lo que es aconsejable llevar a cabo el análisis de Mn para asegurarse de que el nivel está dentro de los parámetros de la normatividad vigente¹.
- Tabaquismo: se recomienda evitar el humo de tabaco para reducir la exposición, ya que éste contiene una cantidad pequeña de Mn¹.

CONCLUSIÓN

Esta revisión enfatiza la importancia del impacto de la toxicidad ocasionada por el Mn que se encuentra en el ambiente, ya que es un problema de salud pública de gran relevancia en nuestro país, como lo han sugerido estudios en niños y adultos mexicanos³⁷. El riesgo se incrementa en aquellas comunidades donde las personas viven cerca de minas y plantas de procesamiento, además de en aquellas localidades con

fuerte arraigo por el uso de cerámica de barro vidriado, ya que se ha reportado que existe correlación entre el nivel de Mn y el de plomo en sangre^{38,39}.

BIBLIOGRAFÍA

- Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Manganese. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2012. Disponible en: <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp.asp?id=102&tid=23#bookmark16>
- Alvarez-Bastida C, Martínez-Miranda V, Vázquez-Mejía G, Solache-Ríos M, Fonseca-Montes de Oca G, Trujillo-Flores E. The corrosive nature of manganese in drinking water. *Sci Total Environ.* 2013;447:10-6.
- Rosas-Castor JM, Guzmán-Mar JL, Alfaro-Barbosa JM, et al. Evaluation of the transfer of soil arsenic to maize crops in suburban areas of San Luis Potosí, Mexico. *Sci Total Environ.* 2014;497-498:153-62.
- Cortez-Lugo M, Rodríguez-Dozal S, Rosas-Pérez I, Alamo-Hernández U, Riojas-Rodríguez H. Modeling and estimating manganese concentrations in rural households in the mining district of Molango, Mexico. *Environ Monit Assess.* 2015;187(12):752.
- Nadaska G, Lesny J, Michalik I. Environmental aspect of manganese chemistry. 2012. p. 1-16. Disponible en: <http://heja.szif.hu/ENV/ENV-100702-A/Env100702a.pdf>
- Lucchini RG, Dorman DC, Elder A, Veronesi B. Neurological impacts from inhalation of pollutants and the nose-brain connection. *Neurotoxicology.* 2012;33(4):838-41.
- Sikk K, Haldre S, Aquilonius SM, Taba P. Manganese-induced Parkinsonism due to ephedrone abuse. *Parkinsons Dis.* 2011;2011:865319.
- U.S. EPA. EPA integrated risk information system 7439-96-5. Washington, D.C.: Environmental Protection Agency; 1995. Manganese.
- Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M, Papapetropoulos T. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Arch Environ Health.* 1989;44(3):175-8.
- Stastny D, Vogel RS, Picciano MF. Manganese intake and serum manganese intake of human milk-fed and formula-fed infants. *Am J Clin Nutr.* 1984;39:872-8.
- Crinella FM. Does soy-based infant formula cause ADHD? Update and public policy considerations. *Expert Rev Neurother.* 2012;12(4):395-407.
- Zheng W, Fu SX, Dydak U, Cowan DM. Biomarkers of manganese intoxication. *Neurotoxicology.* 2011;32(1):1-8.
- O'Neal SL, Zheng W. Manganese Toxicity Upon Overexposure: a Decade in Review. *Curr Environ Health Rep.* 2015;2(3):315-28.
- Rahil-Khazen R, Bolann BJ, Myking A, Ulvik RJ. Multi-element analysis of trace element levels in human autopsy tissues by using inductively coupled atomic emission spectrometry technique (ICP-AES). *J Trace Elem Med Biol.* 2002;16(1):15-25.
- Krebs N, Langkammer C, Goessler W, et al. Assessment of trace elements in human brain using inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28(1):1-7.
- Liu YZ, Byrne P, Wang HY, Koltick D, Zheng W, Nie L. A compact DD neutron generator-based NAA system to quantify manganese (Mn) in bone in vivo. *Physiol Meas.* 2014;35(9):1899-911.
- Dydak U, Jiang YM, Long LL, et al. In vivo measurement of brain GABA concentrations by magnetic resonance spectroscopy in smelters occupationally exposed to manganese. *Environ Health Perspect.* 2011;119(2):219-24.
- Robison G, Zakharova T, Fu S, et al. X-ray fluorescence imaging: a new tool for studying manganese neurotoxicity. *PLoS One.* 2012;7(11):e48899.
- Chen JY, Tsao G, Zhao Q, Zheng W. Differential cytotoxicity of Mn (II) and Mn (III): special reference to mitochondrial [Fe-S] containing enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2001;175(2):160-8.
- Klaassen CD. Biliary excretion of metals. *Drug Metab Rev.* 1976;5(2):165-96.
- Omokhodion FO, Howard JM. Trace elements in the sweat of acclimatized persons. *Clin Chim Acta.* 1994;231(1):23-8.
- Kwakyie GF, Paoliello MM, Mukhopadhyay S, Bowman AB, Aschner M. Manganese-Induced Parkinsonism and Parkinson's Disease: Shared and Distinguishable Features. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(7):7519-40.
- Rutchik JS, Zheng W, Jiang YM, Mo XE. How does an occupational neurologist assess welders and steelworkers for a manganese-induced movement disorder? An international team's experiences in Guangxi, China, part I. *J Occup Environ Med.* 2012;54(11):1432-4.
- Guilarte TR. Manganese and Parkinson's disease: a critical review and new findings. *Environ Health Perspect.* 2010;118(8):1071-80.
- Remelli M, Peana M, Medici S, Ostrowska M, Gumienna-Kontecka E, Zoroddu MA. Manganese and Parkinson's disease: Mn (ii) and Zn (ii) interaction with a 30-amino acid fragment. *Dalton Trans.* 2016;45(12):5151-61.
- Hernández-Bonilla D, Schilman A, Montes S, et al. Environmental exposure to manganese and motor function of children in Mexico. *Neurotoxicology.* 2011;32(5):615-21.
- Torres-Agustín R, Rodríguez-Agudelo Y, Schilman A, et al. Effect of environmental manganese exposure on verbal learning and memory in Mexican children. *Environ Res.* 2013;121:39-44.
- Mora AM, Arora M, Harley KG, et al. Prenatal and postnatal manganese teeth levels and neurodevelopment at 7, 9, and 10.5 years in the CHAMACOS cohort. *Environ Int.* 2015;84:39-54.
- Jiang Y, Zheng W. Cardiovascular toxicities upon manganese exposure. *Cardiovasc Toxicol.* 2005 Fall;5(4):345-54.
- Li GJ, Zhang LL, Lu L, et al. Occupational exposure to welding fume among welders: Alterations of manganese, iron, zinc, copper, and lead in body fluids and the oxidative stress status. *J Occup Environ Med.* 2004;46(3):241-8.
- Nomiyama T, Tanaka Y, Piao L, et al. The polymorphism of manganese superoxide dismutase is associated with diabetic nephropathy in Japanese type 2 diabetic patients. *J Hum Genet.* 2003;48(3):138-41.
- Zerón HM, Rodríguez MR, Montes S, Castañeda CR. Blood manganese levels in patients with hepatic encephalopathy. *J Trace Elem Med Biol.* 2011;25(4):225-9.
- Jiang YM, Zheng W, Long LL, et al. Brain magnetic resonance imaging and manganese concentrations in red blood cells of smelting workers: search for biomarkers of manganese exposure. *Neurotoxicology.* 2007;28(1):126-35.
- Tuschl K, Mills PB, Clayton PT. Manganese and the brain. *Int Rev Neurobiol.* 2013;110:277-312.
- Crossgrove J, Zheng W. Manganese toxicity upon overexposure. *NMR Biomed.* 2004;17(8):544-53.
- Jiang YM, Mo XA, Du FQ, et al. Effective treatment of manganese-induced occupational Parkinsonism with p-aminosalicylic acid: a case of 17-year follow-up study. *J Occup Environ Med.* 2006;48(6):644-9.
- Hernández-Bonilla D, Schilman A, Montes S, et al. Environmental exposure to manganese and motor function of children in Mexico. *Neurotoxicology.* 2011;32(5):615-21.
- Rodríguez-Agudelo Y, Riojas-Rodríguez H, Ríos C, et al. Motor alterations associated with exposure to manganese in the environment in Mexico. *Sci Total Environ.* 2006;368(2-3):542-56.
- Santos-Burgoa C, Ríos C, Mercado LA, et al. Exposure to manganese: health effects on the general population, a pilot study in central Mexico. *Environ Res.* 2001;85(2):90-104.