



UAEM | Universidad Autónoma
del Estado de México

Manganeso y salud



*Dra. María Uxía Alonso, Dr. Alberto Barbabosa,
M. en C. Benjamín Valladares
CIESA FMVZ UAEM*

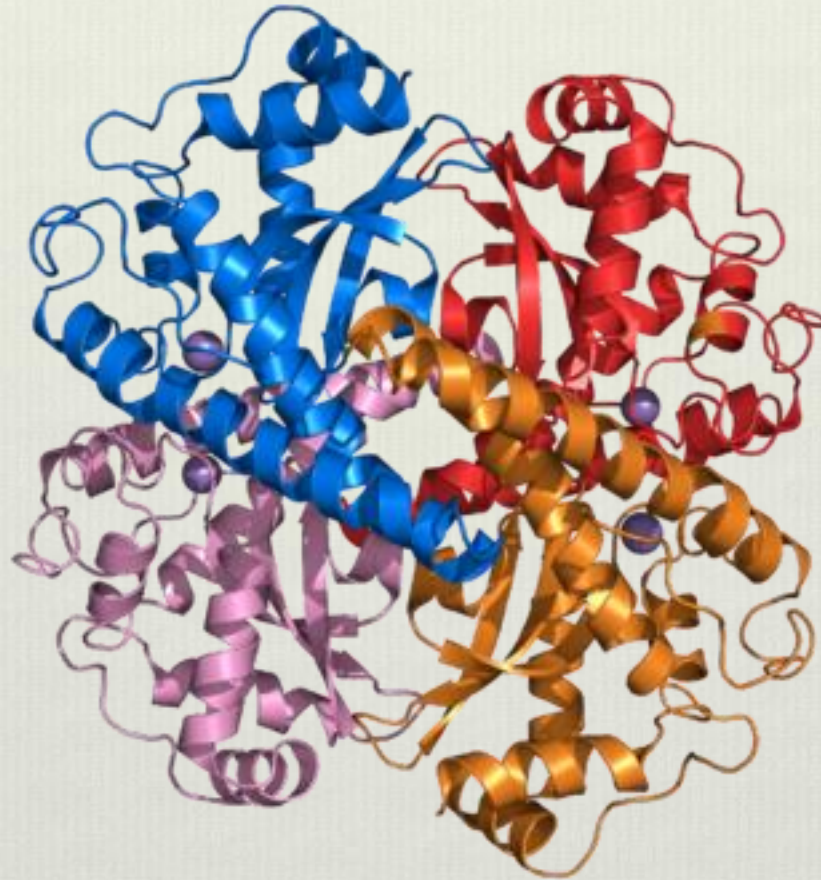
*Dra. Rosa María Tremari, PhD. José Luis Lee
SERVICIO GEOLÓGICO MEXICANO*



Fuentes

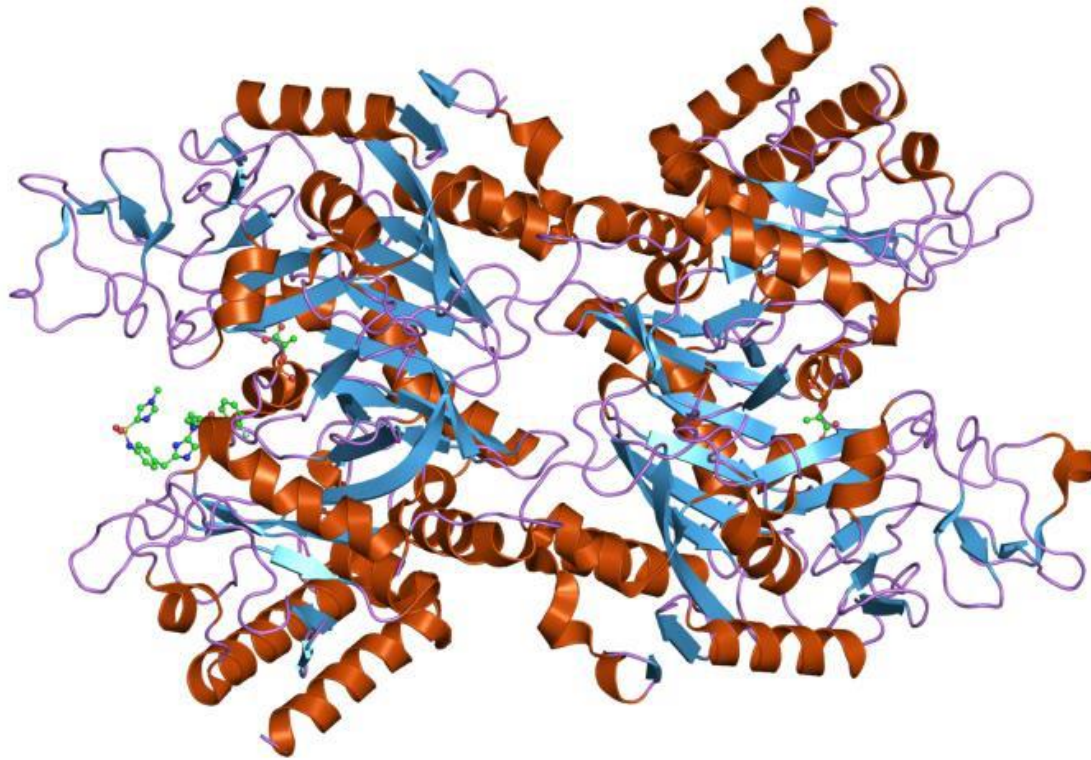
- ❖ Como mineral, se encuentra en rocas
- ❖ No se encuentra puro, combinado con O₂, S y Cl
- ❖ Elemento traza, papel importante en respuesta inmune, homeostasis de glucosa sanguínea, regulación del ATP, digestión, crecimiento del hueso, reproducción y lactación
- ❖ Componente necesario de metaloenzimas como la superóxido dismutasa, arginasa, fosfoenol piruvato carboxinasa y glutamina sintasa

Superóxido dismutasa



https://en.wikipedia.org/wiki/Superoxide_dismutase

Fosfoenol piruvato carboxiasa



- ❖ De manera natural se encuentra en los alimentos
- ❖ Puede consumirse en suplementos dietéticos
- ❖ Se requiere entre 10 a 40 ppm dependiendo de la especie
- ❖ Deficiencia puede relacionarse con celos silenciosos, concepción reducida y daño en esqueleto

Usos industriales

- ❖ Se usa en fuegos artificiales, baterías secas, abonos, pinturas, agente para visualizar imágenes médicas y cosméticos
- ❖ Como aditivo en gasolina para mejorar octanaje
- ❖ En resonancia magnética en pequeñas cantidades para detectar lesiones
- ❖ Se usa en la industria del acero para aumentar dureza, rigidez y solidez

- ❖ Se encuentra normalmente en el aire, suelo, agua y alimentos, aumentando en concentración como consecuencia de su liberación de productos a base de Mn
- ❖ No puede degradarse en el ambiente
- ❖ Solo cambia de forma, se adhiere o desliga
- ❖ Su forma química y tipo de suelo determinan su velocidad de movimiento y la cantidad que permanece en él

Forma principal de exposición

- ❖ A través del consumo de alimentos o suplementos dietéticos
- ❖ Vegetarianos (cereales, habichuelas y nueces) y personas que consumen mucho té pueden ingerir mayor cantidad de Mn en promedio

Exposición ocupacional

- ❖ Soldadores o trabajadores de fundiciones de acero
- ❖ Descargas al aire por industrias que usan o manufacturan productos que contienen Mn, minería o escape de automóviles
- ❖ Gente que se expone al humo del tabaco como fumador pasivo
- ❖ Al respirar aire que lo contiene, el Mn entra a través de los pulmones y se queda ahí atrapado, puede también alcanzar el estómago al toser y tragar

- ❖ Causa pérdida del deseo sexual y daño en espermatozoides en el hombre
- ❖ En animales machos que recibieron cantidades altas en la comida se observó daño en los espermatozoides y alteraciones en la función reproductiva
- ❖ En hembras alteraciones de la fertilidad
- ❖ Problemas nerviosos comunes en trabajadores: alteraciones en el comportamiento, incoordinación
- ❖ *Manganismo*
- ❖ Movimientos lentos de las manos

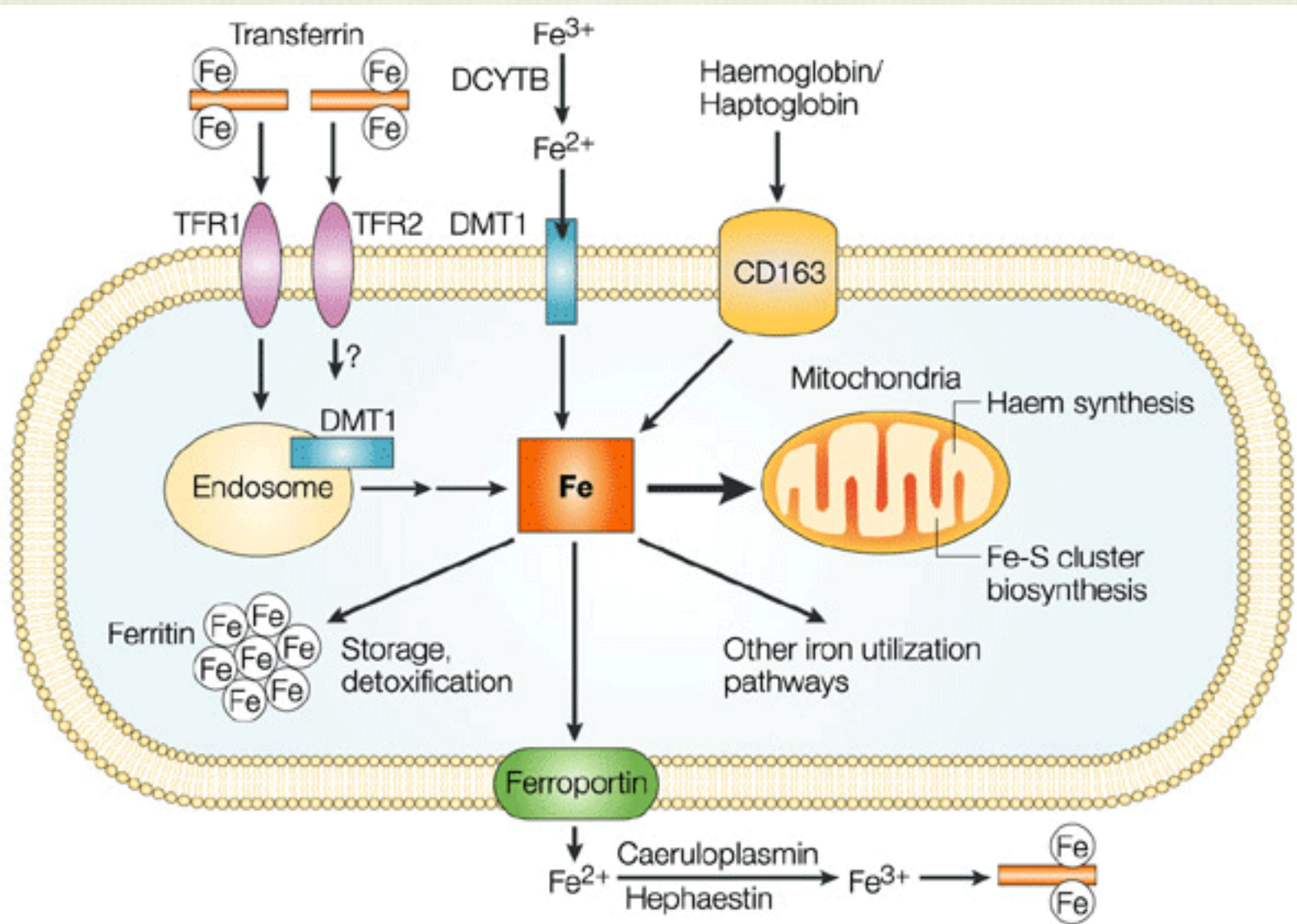
- ❖ Cruza barrera hematoencefálica y puede llegar al feto a través de la placenta
- ❖ En ratas tratadas con cantidades altas se observaron alteraciones en el riñón y vías urinarias.
- ❖ Al exponerse a concentraciones altas en agua de bebida, menores de un año fallecen

Límites

- ❖ EPA establece que una concentración de por vida de 0.3 mg/L no causará efectos adversos
- ❖ FDA establece que la concentración en agua en botella no debe exceder 0.05 mg/L
- ❖ OSHA estableció un límite de 5 mg/m³ en el aire

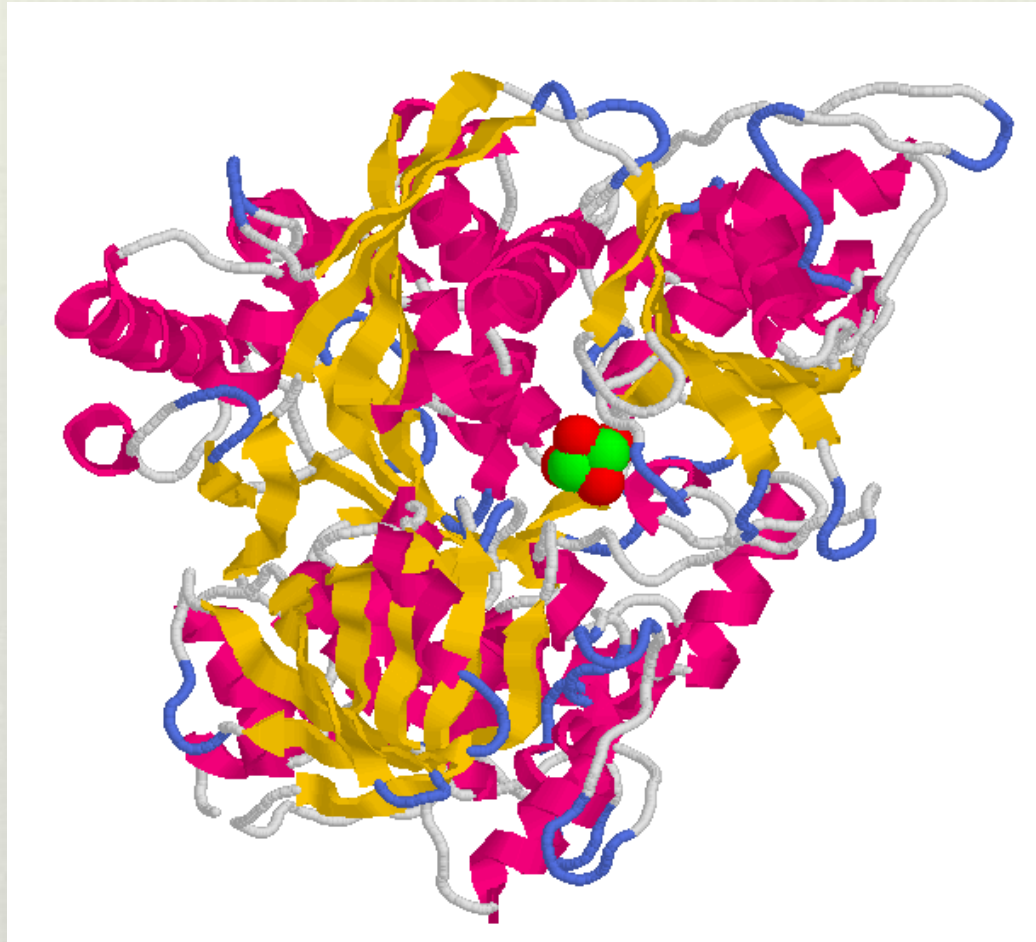
Manganismo

- ❖ Homeostasis del Mn depende de sus concentraciones en plasma y de su estado de oxidación
- ❖ Entra al cerebro a través de receptores de transferrina
- ❖ Neurotoxicidad
- ❖ Se encuentra en los sitios del SNC en donde las concentraciones de Fe son altas: sustancia negra, globo pálido y cuerpo estriado
- ❖ No existe transporte activo de Mn del SNC a la circulación sistémica



- ❖ Altera la habilidad del cerebro de regular la homeostasis del Fe
- ❖ Exposición crónica da como resultado un descenso del 32% del Fe en el plasma
- ❖ Compite por el Fe en la aconitasa, inhibiéndola
- ❖ El metabolismo anormal del Fe en compartimentos sistémicos y cerebrales está asociado con enfermedades neurodegenerativas como Parkinson

Aconitasa



http://www.xplora.org/downloads/Knoppix/Molecules/Citric_Acid_Cycle/Krebs.html

Farmacocinética

- ❖ Absorción por vía oral o inhalación
- ❖ Por piel es insignificante
- ❖ Por proceso de saturación de capacidad lenta y difusión
- ❖ Su absorción puede influirse por el Fe, Ca, fitato y aminoácidos de la dieta

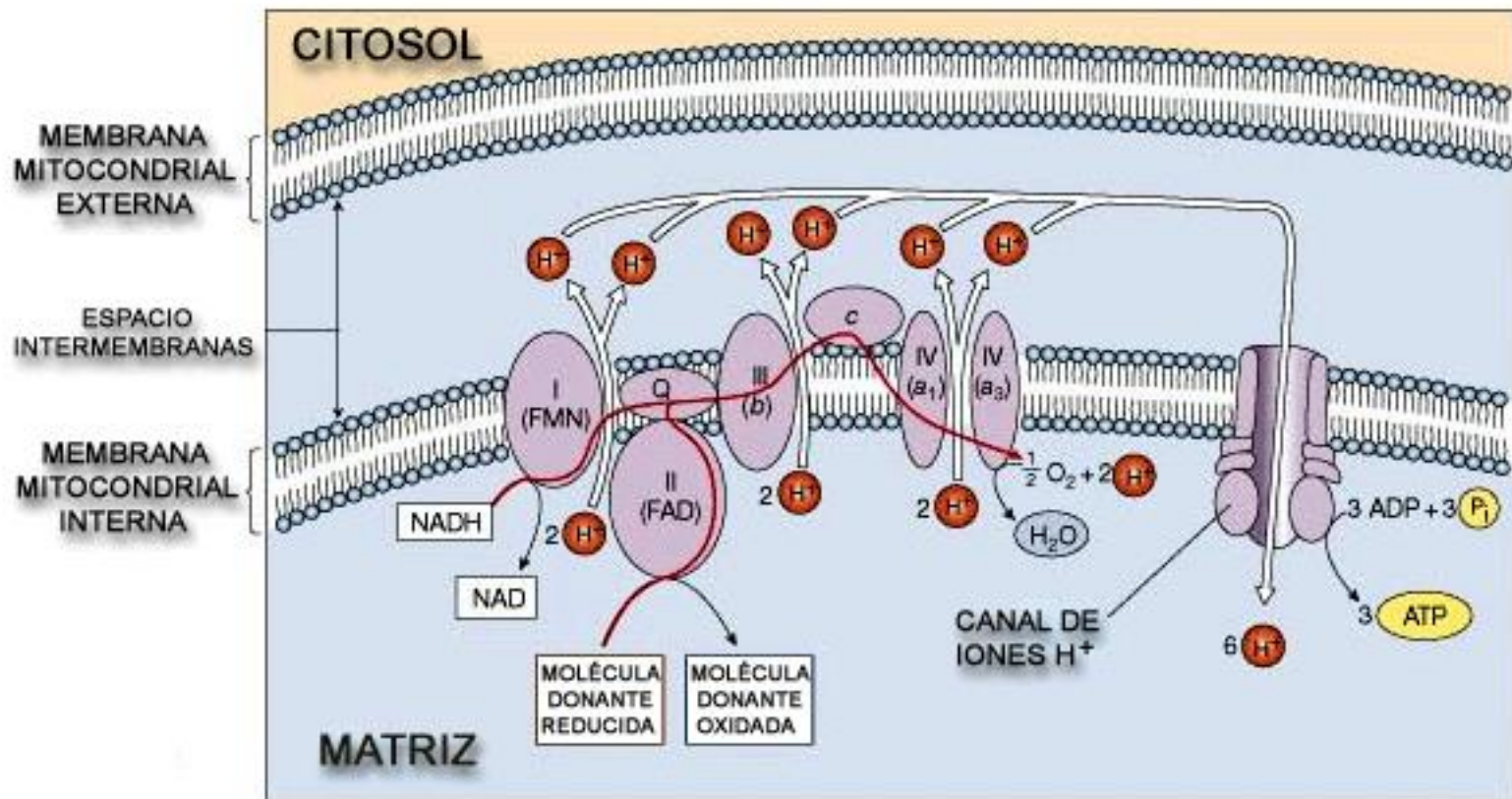
- ❖ Después de la absorción intestinal se distribuye y llega al hígado
- ❖ Se une a la transferrina y así entra a los astrocitos y neuronas del cerebro
- ❖ Se acumula preferentemente en la mitocondria, interrumpiendo la fosforilación oxidativa e incrementando la generación de especies reactivas de oxígeno
- ❖ Se excreta por orina y bilis

Mecanismo de acción

- ❖ Neurotóxico
- ❖ Afecta selectivamente las estructuras basales de los ganglios.
- ❖ Disrumpe la actividad enzimática y función de receptores
- ❖ Se une a las proteínas de membrana interna o matriz mitocondrial
- ❖ Interactúa directamente con las proteínas involucradas en la fosforilación oxidativa

- ❖ Inhibe a los complejos proteicos
- ❖ Promueve la disrupción mitocondrial del secuestro de calcio
- ❖ El calcio elevado en la matriz mitocondrial incrementa la formación de ROS por la cadena de transporte de e^-
- ❖ Se inhibe la respiración aeróbica
- ❖ Existe daño oxidativo, desarreglo estructural y funcional de la bicapa de fosfolípidos, interrupción del metabolismo energético, de la biosíntesis de metabolitos, homeostasis de calcio y hierro e inicio de la apoptosis

- ❖ Inducción de la transición de la permeabilidad mitocondial, incrementando la permeabilidad de protones, iones y otros solutos a través de la membrana interna
- ❖ Fosforilación oxidativa defectuosa
- ❖ Cese en la síntesis de ATP
- ❖ Generación de ROS
- ❖ Asociado con respuesta inflamatoria y liberación de mediadores inflamatorios incluyendo las prostaglandinas



FOSFORILACIÓN OXIDATIVA

Toxicidad

- ❖ Menos tóxico de los elementos esenciales
- ❖ *No existen reportes de toxicidad aguda, todos son estudios crónicos*
- ❖ Signos clínicos: apetito y tasa de crecimiento reducido, anemia e incomodidad abdominal.
- ❖ El exceso puede asociarse con abortos y ovarios quísticos.
- ❖ Puede tener efecto dañino en muchos órganos, incluyendo el cerebro, hígado, páncreas y sistema reproductivo.

- ❖ Induce cambios en la expresión de genes relacionado con inflamación, replicación y reparación del DNA
- ❖ En genes que afectan apoptosis, plegamiento proteico y degradación, inflamación y transporte axonal y vesicular

Diagnóstico

- ❖ Cuantificación en muestras biológicas
- ❖ Absorción atómica
- ❖ Espectrometría de masas

Tratamiento

- ❖ Remover a los animales de la fuente de exposición
- ❖ Terapia de quelación con EDTA limitada
- ❖ Se ha sugerido el uso de antioxidantes por las ROS producidas durante la intoxicación

Modelo lepórico

- ❖ 8 conejos Nueva Zelanda de 1.5 kg cada uno:
3 por dosis y 2 controles
- ❖ Cloruro de manganeso en el agua de bebida
(cálculo de consumo diario de 200 mL)
- ❖ Control, placebo agua con azúcar
- ❖ DL50 60 días, DL75 30 días

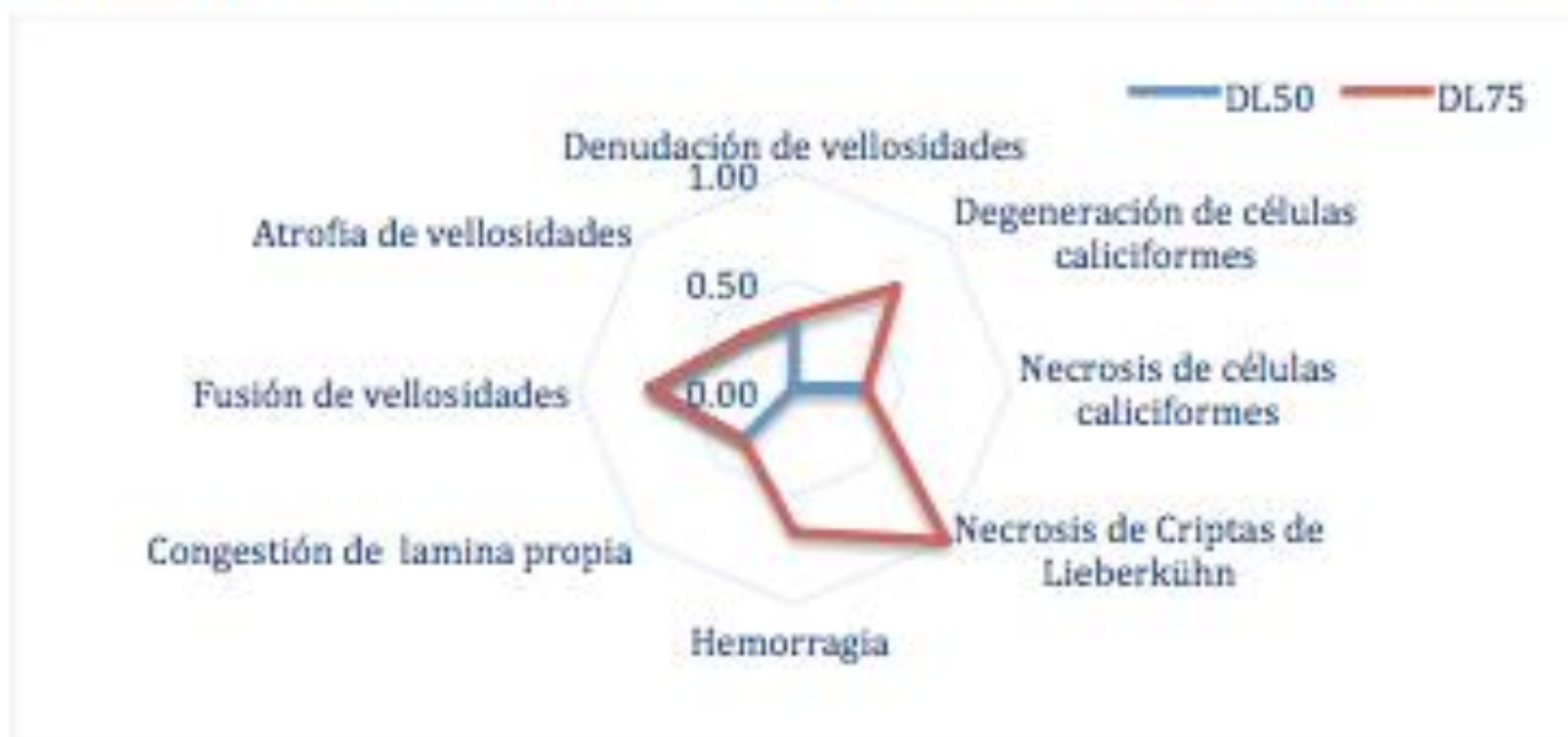
Muestras

- ❖ Sangre: ALT, AST, γ -GT, urea, creatinina y hematocrito
- ❖ Proteínas totales en plasma
- ❖ Anatomopatología e Histopatología: hígado, corazón, riñón, cerebro, intestino delgado, bazo y pulmón, en formol al 10%
- ❖ Tinción HE en cortes en parafina
- ❖ Pelo, heces, orina y sangre
- ❖ Detección de Mn por espectrometría de masas

Cuadro 1. Dosificación de los grupos de tratamiento

DOSIS	DL 50	DL 75
SALES	mg/Kg	mg/Kg
Cloruro de manganeso $MnCl_2 \cdot 4H_2O$	1484	2226
Control Azúcar comercial	1000	1000

Figura 1. Lesiones histopatológicas en intestino por ingestión de manganeso.



Fuente: Datos originales.

**Cuadro 2. Excreción promedio de manganeso en heces y orina
en conejos expuestos a DL 50 y 75.**

Indicador / Periodo	Día 0	Día 15	Día30	Día 45	Día 60
HECES (ppm)					
DL50	385 ^d ±44.6	14888 ^{ab} ±735	15828 ^a ±1713	11891 ^{bc} ±3947	9093 ^c ±336
DL75	385 ^c ±44.6	17196 ^b ±2531	22682 ^c ±285	-	-
ORINA (ppm)					
DL50	0.19 ^a ±0.18	0.86 ^a ±0.32	4.11 ^a ±2.84	8.62 ^a ±10.92	1.22 ^a ±0.18
DL75	0.19 ^a ±0.18	194 ^a ±241	241 ^a ±417	-	-

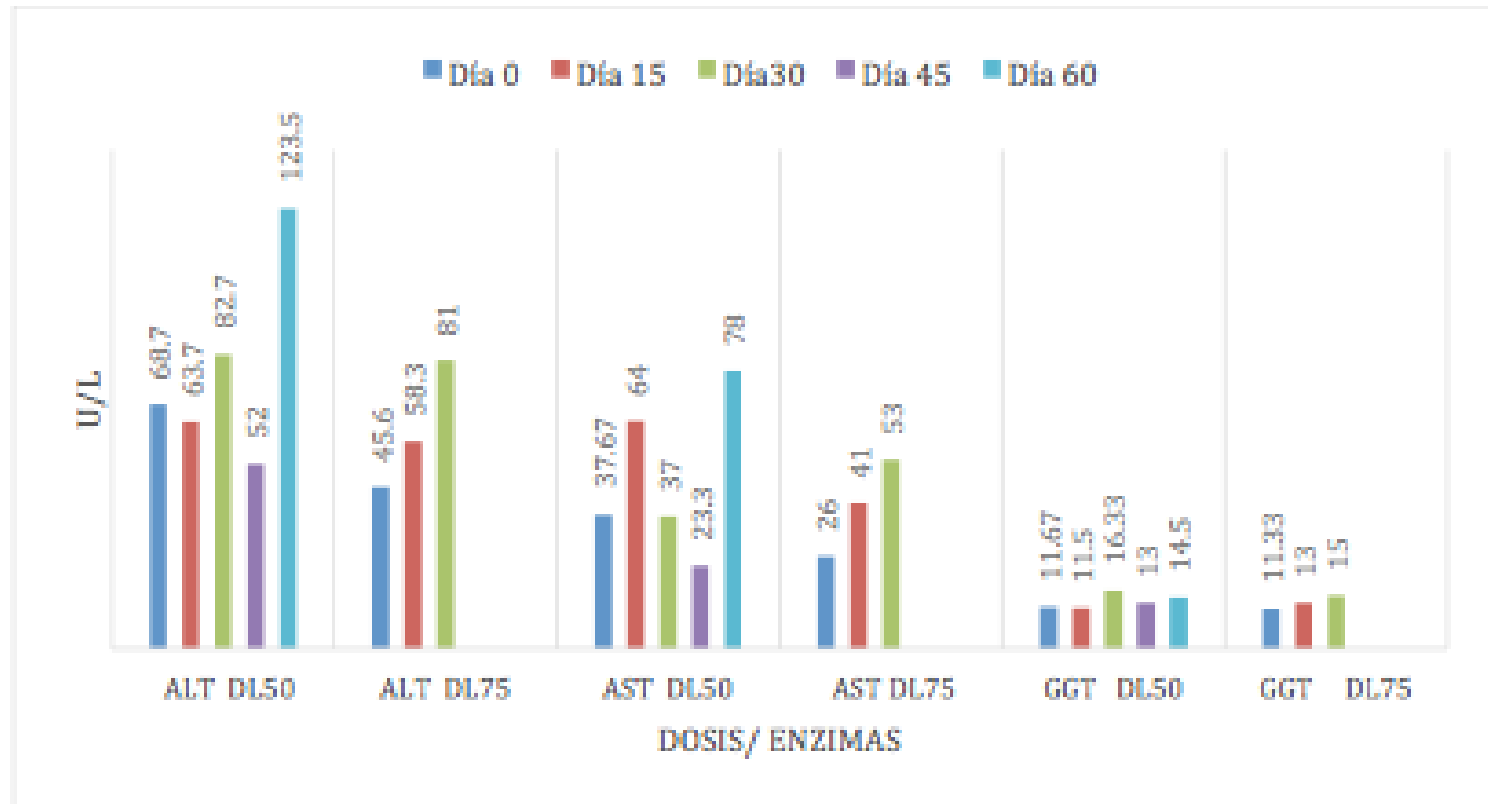
Literales diferentes por fila muestran diferencia estadística (Fisher, p < 0.05).

Cuadro 3. Valores del funcionamiento hepático (AST, ALT, GGT) en organismos expuestos a DL 50 y 75 con manganeso en diferentes periodos.

Indicador / Periodo	Día 0	Día 15	Día30	Día 45	Día 60	Valores de referencia
ALT (U/L)						
DL50	68.7 ^a ± 40.4	63.7 ^a ± 31.9	82.7 ^a ± 38.3	52 ^a ± 40.1	123.5 ^a ± 55.9	79 U/L
DL75	45.6 ^a ± 11.02	58.3 ^a ± 16.77	81 ^a ± 27.0	-	-	
AST (U/L)						
DL50	37.67 ^{ab} ± 14.22	64 ^{ab} ± 28.8	37 ^{ab} ± 6.56	23.3 ^b ± 21.4	78 ^a ± 55.2	47 U/L
DL75	26 ^c ± 1	41 ^b ± 2	53 ^a ± 7.81	-	-	
GGT (U/L)						
DL50	11.67 ^a ± 5.69	11.50 ^a ± 0.50	16.33 ^a ± 4.04	13 ^a ± 2	14.50 ^a ± 2.12	9 U/L
DL75	11.33 ^a ± 1.52	13 ^a ± 3.61	15 ^a ± 4.0	-	-	

Literales diferentes por fila muestran diferencia estadística (Fisher, $p < 0.05$). Kaneko (2008).

Figura 2. Perfil hepático por la exposición de manganeso.



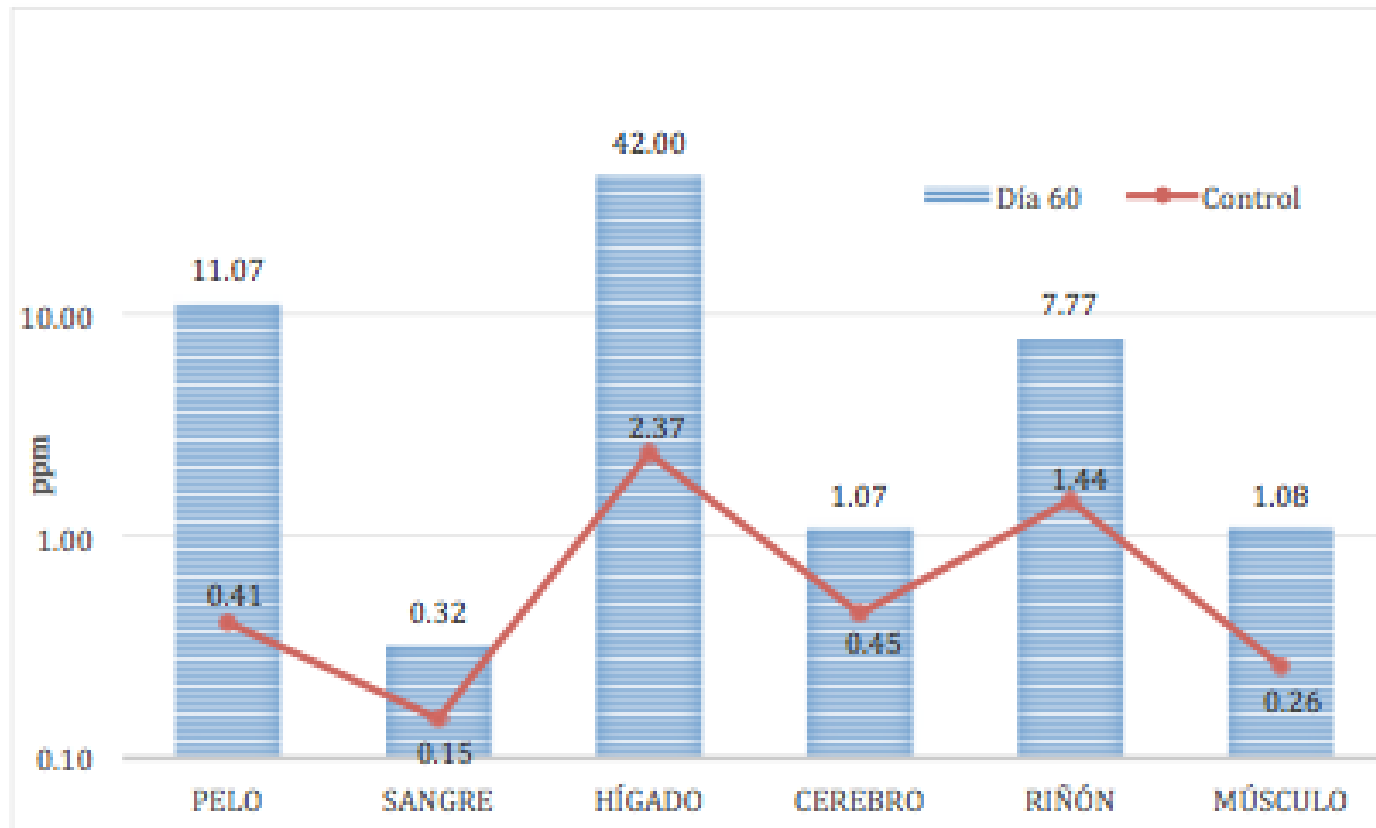
Fuente: Datos originales.

Cuadro 4 . Concentraciones promedio en ppm de manganeso en órganos de conejos expuestos a DL 50 y 75.

Dosis / ppm	Higado	Cerebro	Riñón	Músculo
DL 50	42 ^a ±64.3	1.07 ^a ±0.34	7.77 ^a ±4.59	1.07 ^a ±0.55
DL75	10.07 ^a ±2.45	1.46 ^b ±0.17	8.96 ^a ±1.32	0.72 ^c ±0.63
Control	2.57±0.13	0.45±0	1.81±0.14	0.28±0.03

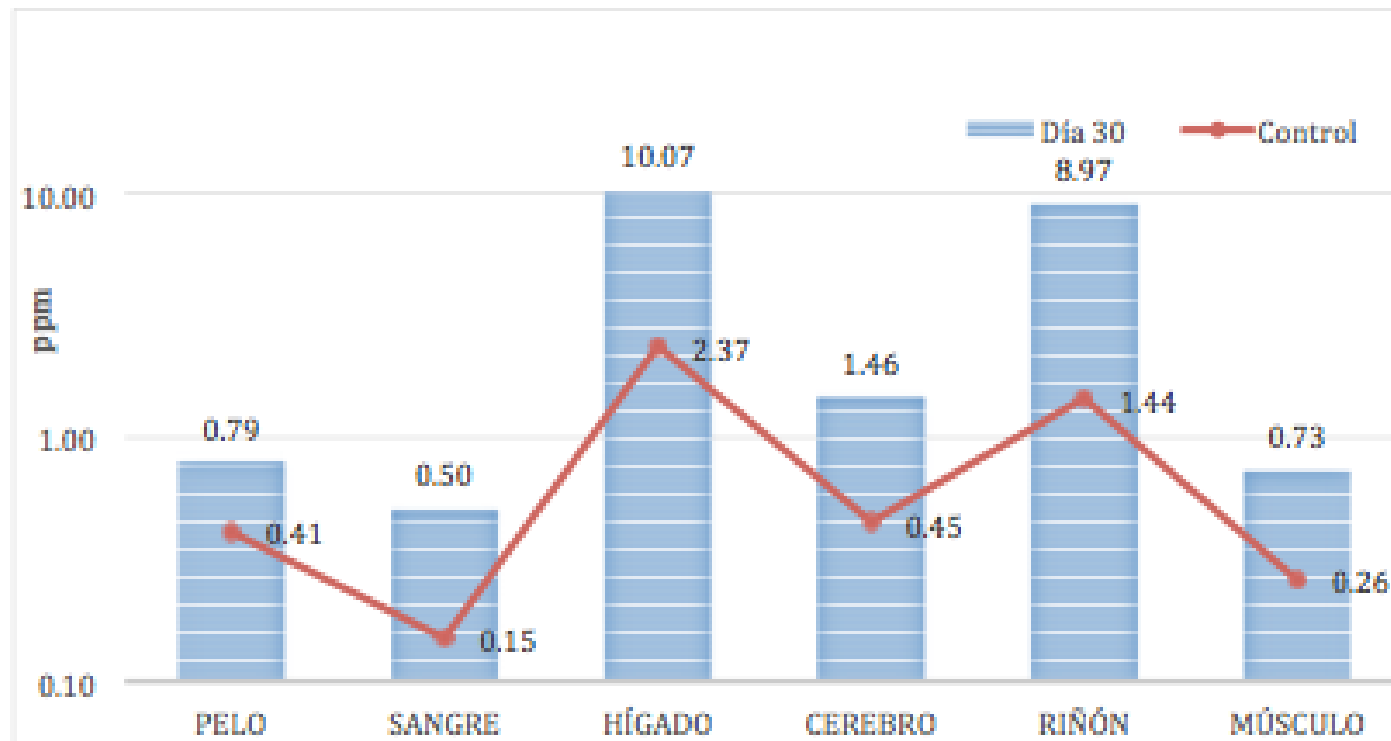
Literales diferentes por columna muestran diferencia estadística (Fisher, $p < 0.05$).

Figura 3. Bioacumulación de manganeso en diversos tejidos DL 50.



Fuente: Datos originales.

Figura 4. Bioacumulación de manganeso en diversos tejidos DL 75.



Fuente: Datos originales.

Cuadro 5. Concentración promedio de manganeso en sangre y pelo en conejos expuestos a DL 50 y 75.

Indicador / Período	Día 0	Día 15	Día30	Día 45	Día 60
SANGRE (ppm)					
DL 50	0.02 ^c ±0.01	0.86 ^a ±0.36	0.23 ^{bc} ±0.05	0.45 ^{ab} ±0.29	0.31 ^{bc} ±0.10
DL75	0.03 ^c ±0.01	0.72 ^a ±0.09	0.50 ^b ±0.03	-	-
PELO (ppm)					
DL50	0.25 ^b ±0.05	1.30 ^b ±0.45	1.40 ^b ±0.58	6.30 ^{ab} ±0.52	11.07 ^a ±10.69
DL75	0.31 ^b ±0.11	2.07 ^a ±0.84	0.78 ^b ±0.34	-	-

Literales diferentes por fila muestran diferencia estadística (Fisher, $p < 0.05$).

Cuadro 6. Concentración de proteínas totales y hematocrito de conejos expuestos a DL 50 y 75 con manganeso a diferentes periodos.

Indicador / Periodo	Día 0	Día 15	Día30	Día 45	Día 60	Valores de referencia
HEMATOCRITO (%)						
DL50	41.67 ^{ab} ± 4.73	40.67 ^{ab} ± 11.15	44 ^{ab} ± 1	35 ^b ± 7	50 ^b ± 4.24	40.5 ± 2.11
DL75	48 ^a ± 0	43 ^a ± 1.73	48 ^a ± 4.36	-	-	5%
PROTEÍNAS TOTALES (g/dL)						
DL50	7.0 ^a ± 0	7.03 ^a ± 0.72	6.26 ^a ± 0.60	6.80 ^a ± 0.30	7.15 ^a ± 0.77	5.7±0.6
DL75	7.16 ^a ± 0.28	6.50 ^a ± 0.40	6.56 ^a ± 0.35	-	-	grs/dl

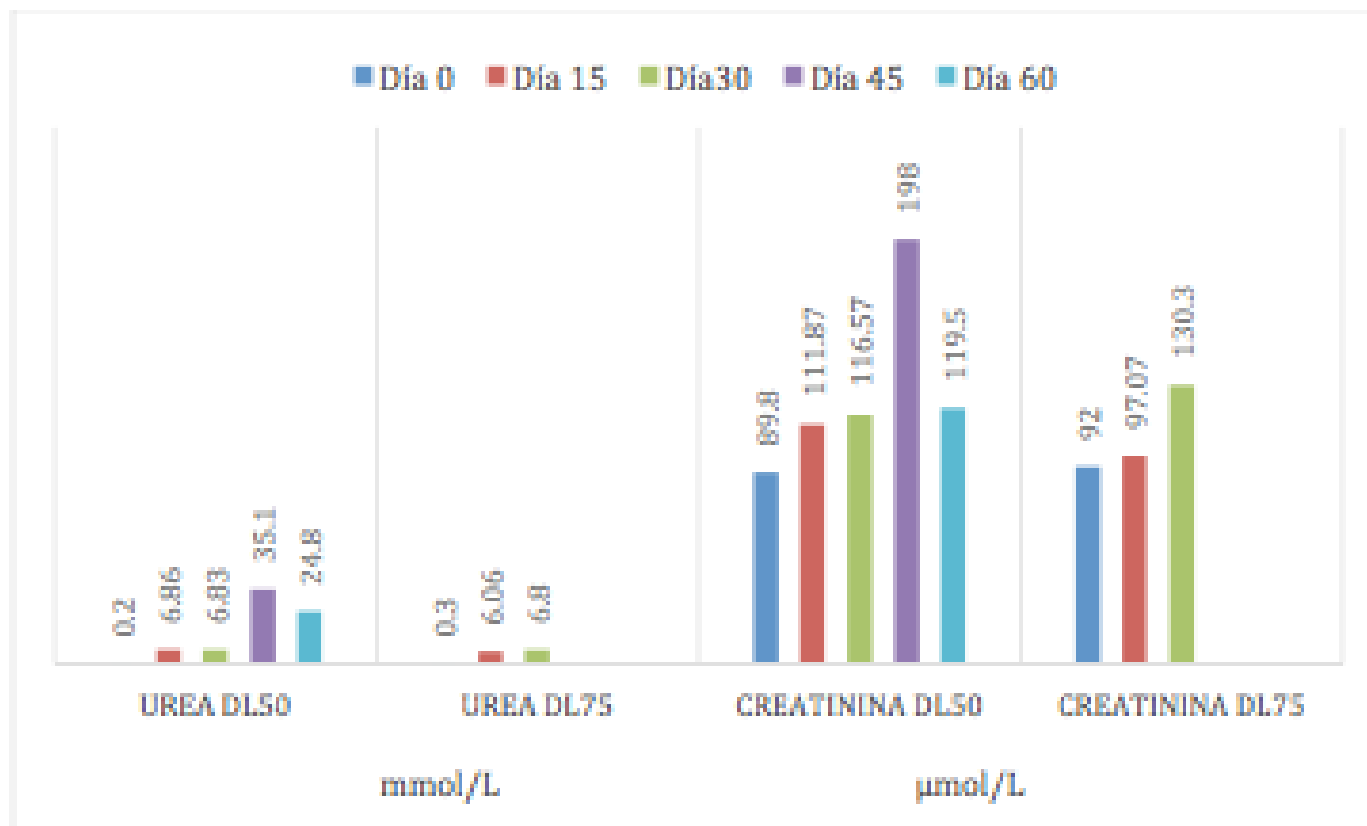
Literales diferentes por fila muestran diferencia estadística (Fisher, $p < 0.05$). (Schalm's, 2008; Olayemi *et al.*, 2007).

Cuadro 7. Valores del funcionamiento renal (Urea y Creatinina) de conejos expuestos a DL 50 y 75 con manganeso en diferentes periodos.

Indicador / Periodo	Día 0	Día 15	Día30	Día 45	Día 60	Valores de referencia
UREA (mmol/L)						
DL50	0.2 ^c ± 0.15	6.86 ^{bc} ± 0.55	6.83 ^{bc} ± 0.68	35.1 ^a ± 19.7	24.80 ^{ab} ± 3.82	3.45 ± 0.85
DL75	0.3 ^c ± 0	6.06 ^b ± 0.25	6.8 ^a ± 0.34	-	-	mmol/l
CREATININA (µmol/L)						
DL50	89.80 ^b ± 6.58	111.87 ^a ± 16.84	116.57 ^a ± 8.49	198 ^a ± 183	119.50 ^b ± 5.09	70.7-227.2
DL75	92 ^b ± 6.95	97.07 ^b ± 9.33	130.30 ^a ± 6.70	-	-	µmol/L.

Literales diferentes por fila muestran diferencia estadística (Fisher, $p < 0.05$). Kaneko (2008).

Figura 4. Perfil renal por la exposición de manganeso.



Fuente: Datos originales

Cuadro 8. Cambios anatomopatológicos de los conejos expuestos a DL 50 y 75 de manganeso.

Órgano	Lesión	DL50	DL75	Control
	Congestión	+	-	-
Pulmón	Edema	+	-	-
	Enfisema	-	+	-
	Apariencia de carne cocida	+	-	-
	Congestión de capsula	+	-	-
	Hemorragia corticomedular	+	-	-
	Congestión corticomedular	++	-	-
Riñón	Edema en superficie renal	++	-	-
	Edema en pelvis	+	-	-
	Coloración parda	+	-	-

Corazón	Flacidez de miocardio	+	-	-
	Congestión	+	-	-
Hepatomegalia		+	-	-
Higado	Aumento de vesícula biliar	+	-	-
	Áreas de coloración blanquecina	+	+	-
Coloración naranja		+	-	-
Bazo	Esplenomegalia	+	-	-
Cerebro	Palidez	+	-	-

Clasificación según Slauson and Cooper (2002) y Barbabosa *et al.*, (2009): - = nula, + = leve, ++ = moderada, +++ = marcada, ++++ = severa.

Cuadro 9 . Clasificación de los cambios histopatológicos de los conejos expuestos a DL 50 y 75 de manganeso.

Órgano	Lesión	DL50	DL75	Control
	Congestión leptomenígea	+	++	-
	Congestión en cerebro	+	-	-
	Hemorragia leptomenígea	-	+	-
Encéfalo	Hemorragias multifocales	+	+	-
	Depósito de calcio	+	-	-
	Edema	-	+	-
	Satelitosis	+	+	-
	Neuronofagia	++	+	-
	Congestión generalizada	+	+	-
	Congestión glomerular	+	++	-
	Infiltración linfocitaria	+	-	-
Riñón	Degeneración de túbulo renales	-	-	-
	Necrosis de túbulo renales	-	+	-
	Depósitos de calcio	-	+	-
	Disminución del espacio de Bowman	-	+	-

	Congestión general	+	+	-
	Hemorragias focales	+	+	-
	Hemorragias difusas	+	+	-
Pulmón	Edema	+	-	-
	Enfisema	+	+	-
	Engrosamiento de paredes alveolares	+	+	-
	Presencia de macrófagos	-	+	-
	Infiltrado mononuclear	+	-	-
	Congestión	++	++	-
	Degeneración hidrópica	+	-	-
Hígado	Acúmulos linfoides	-	+	-
	Mitosis	++	+	-
	Depósitos de calcio	+	-	-
	Zona de degeneración grasa	+	-	-

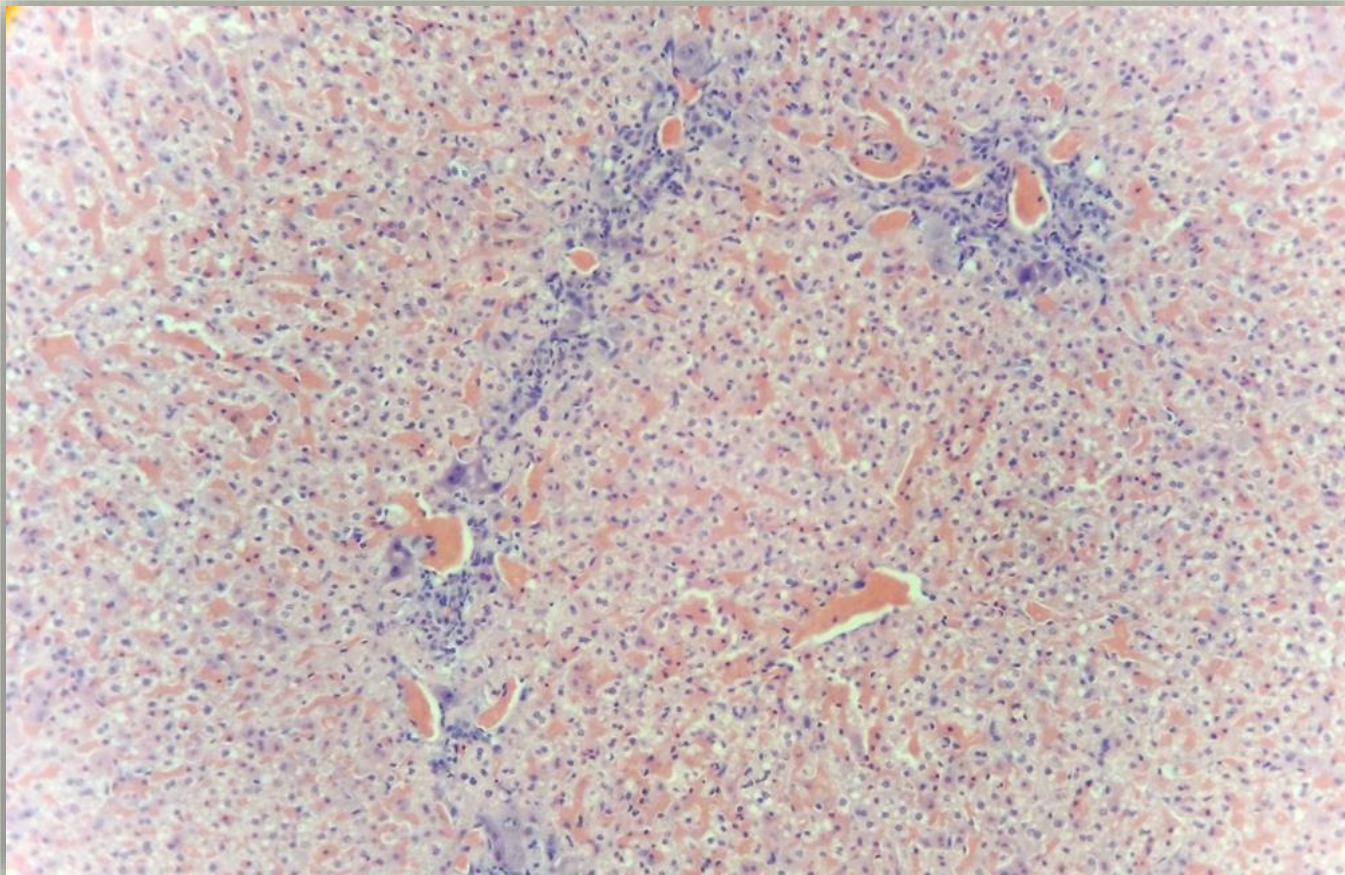
	Congestión	+	+	-
	Hemorragia miocardio	+	+	-
	Hemorragia subendocárdica	+	++	-
Corazón	Ondulación de fibras musculares	+	+	-
	Infiltración linfocitaria	-	+	-
	Pleomorfismo nuclear	+	-	-
	Engrosamiento de fibras musculares	+	-	-
	Congestión	+	++	-
Bazo	Depleción linfoide	++	+	-
	Hemosiderosis	+	+	-
	Necrosis de centros germinativos	+	+	-

	Denudación de vellosidades	+	+	-
	Degeneración de células	-	+	-
	Necrosis de células caliciformes	+	+	-
Intestino	Necrosis de Criptas de Lieberkühn	-	+	-
	Hemorragia	-	+	-
	Congestión de lámina propia	+	+	-
	Fusión de vellosidades	+	+	-
	Atrofia de vellosidades	+	+	-

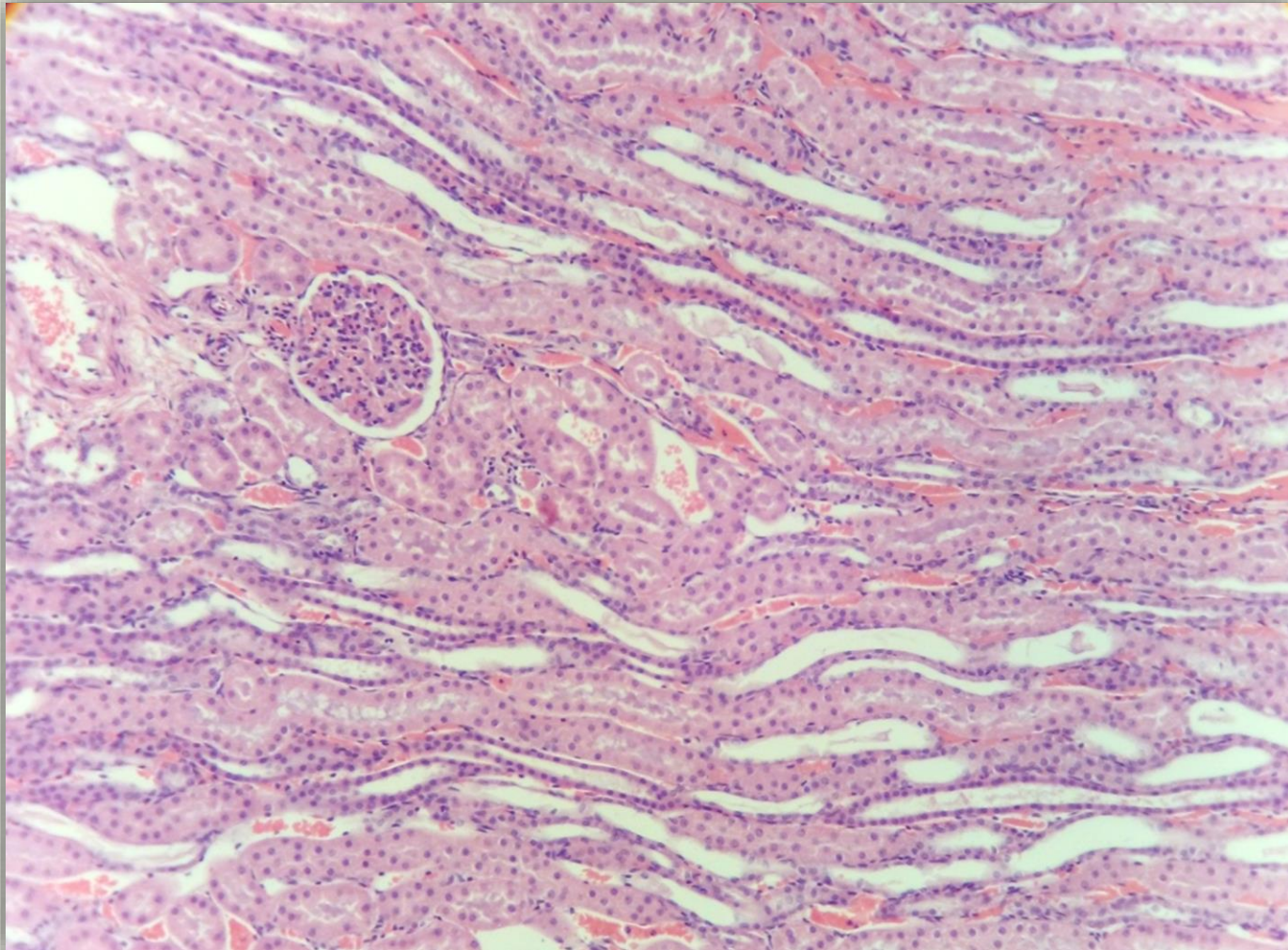
Clasificación según Slauson and Cooperm (2002) y Barbabosa *et al.*, (2009):

- = nula, + = leve, ++ = moderada, +++ = marcada, ++++ = severa.

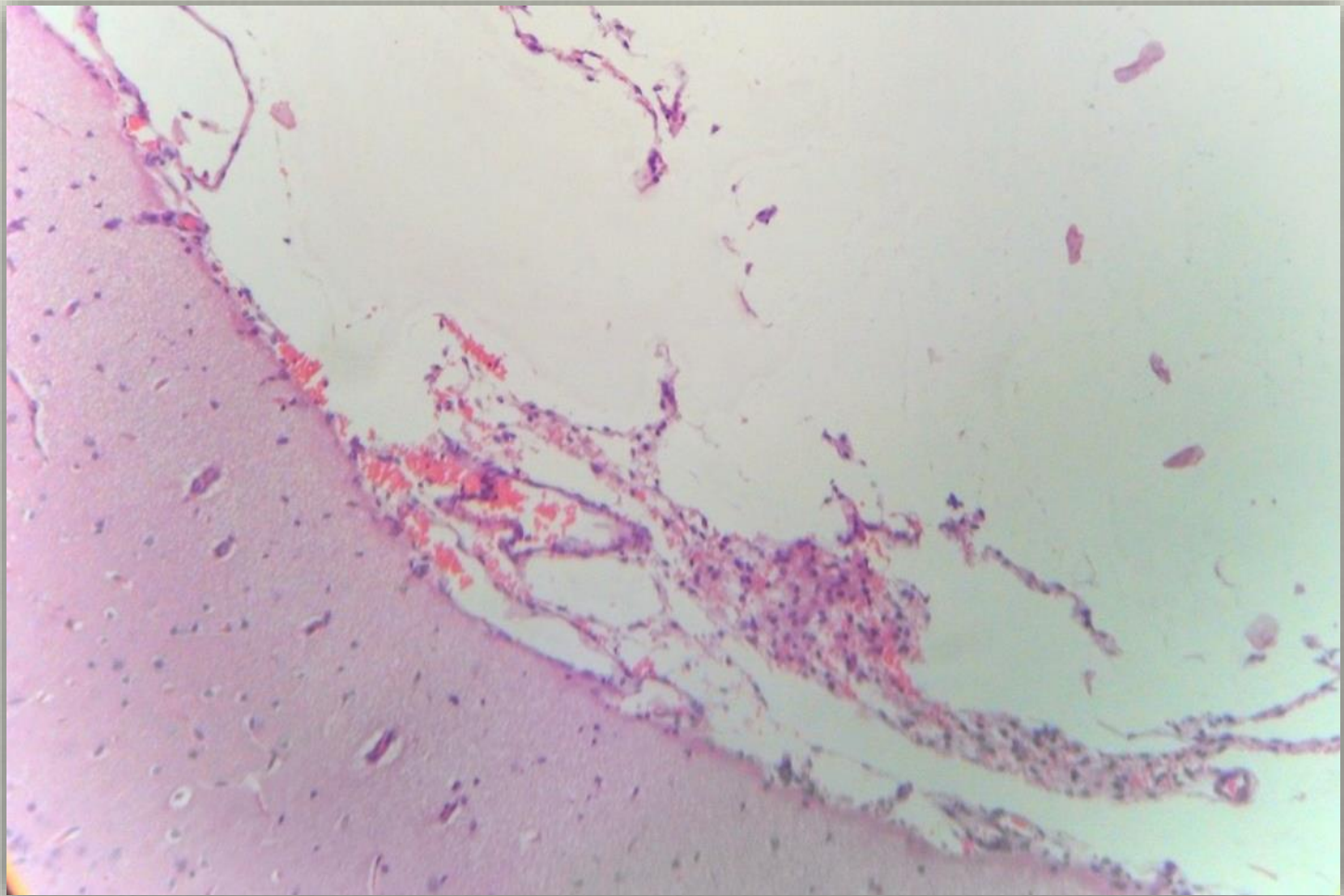
Histopatología en hígado 10X; congestión hepática en organismos expuestos a manganeso



Histopatología de riñón 10X; glomerulitis y congestión en organismos expuestos a manganeso.



Histopatología en encéfalo 10X; congestión leptomeníngea, organismos expuestos a manganeso.



Conclusiones

- ❖ Los niveles de manganeso con una exposición de DL 50 muestran mayor alteración a nivel hepático reflejada por un incremento en los valores enzimáticos obtenidos, con una acumulación de este metal en comparación con el grupo de la DL 75, identificando al hígado como el mejor órgano indicador de bioacumulación de este metal.

- ❖ El daño renal en la DL 50 fue menor en comparación con la DL 75 donde se evidencia que a una dosis mayor en un periodo corto de tiempo produce alteraciones significativas en el organismo.
- ❖ El daño a nivel cerebral fue significativo al presentar un comportamiento agresivo en la progresión a la exposición al metal, así como los cambios en la morfología celular por la presencia de manganeso, siendo perjudicial de manera crónica con daños irreversibles.

¡Muchas gracias!