

## FACTORES DETERMINANTES DE LAS CONCENTRACIONES MATERNAS DE MANGANESO DURANTE EL EMBARAZO, Y SU ASOCIACIÓN CON EL CRECIMIENTO FETAL EN LA COHORTE INFANTES Y SALUD AMBIENTAL (ISA) EN COSTA RICA

Ana María Mora,<sup>a,b</sup> Berna van Wendel de Joode,<sup>a</sup> Donna Mergler,<sup>c</sup> Leonel Córdoba,<sup>a</sup> Camilo Cano,<sup>a</sup> Rosario Quesada,<sup>a</sup> Donald R. Smith,<sup>d</sup> José A. Menezes-Filho,<sup>e</sup> Thomas Lundh,<sup>f</sup> Christian H. Lindh,<sup>f</sup> Asa Bradman,<sup>b</sup> Brenda Eskenazi<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Instituto Regional de Estudios en Sustancias Tóxicas (IRET), Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica; <sup>b</sup>Center for Environmental Research and Children's Health (CERCH), School of Public Health, University of California at Berkeley, California, United States; <sup>c</sup>Interdisciplinary Research Centre on Health, Well-being, Society and Environment (CINBIOSE), Université du Québec à Montréal (UQAM), Québec, Canada; <sup>d</sup>Microbiology and Environmental Toxicology, University of California at Santa Cruz, California, United States; <sup>e</sup>Laboratory of Toxicology, College of Pharmacy, Federal University of Bahia, Bahia, Brazil; <sup>f</sup>Division of Occupational and Environmental Medicine, Institute of Laboratory Medicine, Lund University, Lund, Sweden.



Fumigación aérea con mancozeb en el cantón de Matina, Limón. Fotografía tomada por Camilo Cano.

**Palabras claves:** manganeso, embarazo, plaguicidas, Costa Rica

**E**l manganeso (Mn) es un nutriente esencial para los seres humanos y los animales, pero tanto su deficiencia como exceso pueden ocasionar efectos adversos para la salud. La deficiencia clínica de Mn es rara, y pocos estudios han examinado los efectos de la deficiencia subclínica de Mn en la salud humana. En contraste, los efectos

de las altas exposiciones a Mn han sido ampliamente abordados en ambientes laborales (Lucchini *et al.*, 1999; Mergler *et al.*, 1994; Wang *et al.*, 2012). En los últimos años ha habido un interés creciente en los efectos del Mn en otros subgrupos de la población, entre ellos mujeres embarazadas y niños. La absorción y distribución del Mn en humanos están reguladas por mecanismos homeostáticos, pero el Mn atraviesa la placenta a través de mecanismos de transporte activo (Krachler, Rossipal, & Micetic-Turk, 1999; Leazer & Klaassen, 2003), exponiendo potencialmente al feto a altos niveles de Mn.

El estudio actual se realizó con los siguientes objetivos: (1) identificar los factores ocupacionales, ambientales y estilos de vida asociados con los niveles de Mn, en muestras de sangre y cabello de mujeres embarazadas que viven cerca de plantaciones bananeras fumigadas por vía aérea con mancozeb (fungicida que contiene Mn), en Limón, Costa Rica; y (2) determinar si los niveles maternos de Mn en sangre y cabello durante el embarazo, se asocian con el crecimiento fetal en una cohorte de madres e hijos que viven cerca de las plantaciones de banano en Costa Rica.

## Resumen de los resultados

Los fungicidas etilenobisditiocarbamatos (EBDC, por sus siglas en inglés) mancozeb y maneb contienen cantidades sustanciales de Mn (21% en peso) y, consecuentemente, pueden constituir una fuente de exposición a Mn. Sin embargo, la exposición a Mn generada a partir de las fumigaciones con estos plaguicidas, ha sido poco investigada (Canossa, Angiuli, Garasto, Buzzoni, & De Rosa, 1993; Gunier et al., 2013; Takser, Lafond, Bouchard, St-Amour, & Mergler, 2004). En el estudio Infantes y Salud Ambiental (ISA), una cohorte de 451 mujeres embarazadas que viven cerca de las plantaciones bananeras fumigadas por vía aérea con mancozeb, en el cantón de Matina, Limón, se detectaron niveles de Mn en sangre ( $n=449$ ) y cabello ( $n=449$ ) más altos que los niveles observados en mujeres embarazadas de otros países (Abdelouahab et al., 2010; Claus Henn et al., 2011; Hambridge & Droegemueller, 1974; Kopp, Kumbartski, Harth, Bruning, & Kafferlein, 2012; Lin, Doyle, Wang, Hwang, & Chen, 2010; Ljung et al., 2009; Rollin, Rudge, Thomassen, Mathee, & Odland, 2009; Rudge et al., 2009; Takser, Mergler, Hellier, Sahuquillo, & Huel, 2003; Yu & Cao, 2013; Zota et al., 2009), entre ellas mujeres que vivían cerca de campos agrícolas tratados con plaguicidas (Gunier et al., 2014; Takser et al., 2004). Los niveles de Mn en sangre mostraron asociaciones inconsistentes con factores ocupacionales y ambientales (Mora et al., 2014), posiblemente debido a los mecanismos homeostáticos que regulan estrechamente los niveles de Mn de sangre (Roth, 2006). Por otra parte, los niveles de Mn en cabello se relacionaron positivamente con factores tales como la ocupación antes del embarazo, el número de miembros del hogar, el reporte de fumigación aérea cerca de la vivienda durante el día de la recolección de la muestra de cabello, y los niveles de Mn en agua de consumo (Mora et al., 2014). Los niveles de Mn en cabello también se asociaron inversamente con la distancia entre las viviendas de las mujeres embarazadas y las plantaciones de banano. Estos hallazgos sugieren que las mujeres embarazadas y los niños que viven cerca de plantaciones de banano fumigadas con mancozeb en Costa Rica, podrían estar expuestos a Mn a través del medio ambiente.

Los estudios epidemiológicos sobre los efectos de la exposición prenatal a Mn en el crecimiento fetal, son limitados, y sus resultados contradictorios (Eum et al., 2014; Guan et al., 2013; Osada et al., 2002; Takser et al., 2004; Vigh et al., 2008; Yu

et al., 2011; Yu & Cao, 2013; Zota et al., 2009). En el estudio ISA, los niveles maternos de Mn en muestras de cabello recolectadas durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, se relacionaron positivamente con la circunferencia torácica infantil (Mora et al., 2015). Asimismo, los niveles maternos de Mn en cabello promediados a lo largo del embarazo, se asociaron con un aumento en la circunferencia torácica, pero solamente en niños cuyas madres reportaron no padecer anemia gestacional. El significado clínico de una circunferencia torácica más grande, en ausencia de asociaciones entre los niveles de Mn en cabello y otras medidas de crecimiento fetal, es desconocido. En el estudio ISA no se observó asociaciones lineales o no lineales entre los niveles maternos de Mn y un peso o circunferencia cefálica reducidos al nacer, tal y como ha sido reportado por estudios previos (Chen et al., 2014; Eum et al., 2014; Guan et al., 2013; Zota et al., 2009). Las inconsistencias entre los estudios podrían deberse a diferencias en las características sociodemográficas de las poblaciones de estudio, sus niveles de exposición y fuentes de exposición a Mn. Una de las limitantes es que, hasta el momento, se desconoce cómo las fuentes y rutas de exposición a Mn se traducen en niveles de Mn en diversas matrices biológicas, entre ellas: sangre, cabello y diente (Smith et al., 2007).

## Necesidades futuras de investigación

Dada la complejidad del Mn, un elemento esencial que constituye también un contaminante ambiental, y las inconsistencias entre los estudios epidemiológicos sobre sus efectos en la salud de los niños, es necesario realizar más investigaciones antes de definir un perfil claro. Se requiere investigaciones adicionales que permitan determinar con qué precisión los biomarcadores (por ejemplo, niveles de Mn sangre, cabello, diente) capturan las exposiciones ambientales a Mn en diferentes poblaciones, incluyendo comunidades agrícolas expuestas a fungicidas que contienen Mn, así como las distintas rutas de exposición a este elemento. Además, se necesita otros estudios que evalúen los efectos de las exposiciones simultáneas o secuenciales a Mn y otros tóxicos ambientales durante el embarazo en el crecimiento fetal, y que examinen los efectos a largo plazo de las exposiciones intrauterinas y postnatales a Mn, en el crecimiento y desarrollo infantil.

## Referencias

Abdelouahab, N., Huel, G., Suvorov, A., Foliguet, B., Goua, V., Debotte, G., Sahuquillo, J., Charles, M. A., Takser, L. (2010). Monoamine oxidase activity in

placenta in relation to manganese, cadmium, lead, and mercury at delivery. *Neurotoxicol Teratol*, 32(2), 256-261.

Canossa, E., Angiuli, G., Garasto, G., Buzzoni, A., & De Rosa, E. (1993). [Dosage indicators in farm workers exposed to mancozeb]. *Med Lav*, 84(1), 42-50.

Chen, L., Ding, G., Gao, Y., Wang, P., Shi, R., Huang, H., & Tian, Y. (2014). Manganese concentrations in maternal-infant blood and birth weight. *Environ Sci Pollut Res Int*, 21:6170-5.

Claus Henn, B., Kim, J., Wessling-Resnick, M., Tellez-Rojo, M. M., Jayawardene, I., Ettinger, A. S., Hernandez-Avila, M., Schwartz, J., Christiani, D. C., Hu, H., Wright, R. O. (2011). Associations of iron metabolism genes with blood manganese levels: a population-based study with validation data from animal models. *Environ Health*, 10, 97.

Eum, J. H., Cheong, H. K., Ha, E. H., Ha, M., Kim, Y., Hong, Y. C., Park, H., Chang, N. (2014). Maternal blood manganese level and birth weight: a MOCEH birth cohort study. *Environ Health*, 13(1), 31.

Guan, H., Wang, M., Li, X., Piao, F., Li, Q., Xu, L., Kitamura, F., Yokoyama, K. (2013). Manganese concentrations in maternal and umbilical cord blood: related to birth size and environmental factors. *Eur J Public Health*, 24:150-7.

Gunier, R. B., Bradman, A., Jerrett, M., Smith, D. R., Harley, K. G., Austin, C., Vedar, M., Arora, M., Eskenazi, B. (2013). Determinants of manganese in prenatal dentin of shed teeth from CHAMACOS children living in an agricultural community. *Environ Sci Technol*, 47(19), 11249-11257.

Gunier, R. B., Mora, A. M., Smith, D., Arora, M., Austin, C., Eskenazi, B., & Bradman, A. (2014). Biomarkers of manganese exposure in pregnant women and children living in an agricultural community in California. *Environ Sci Technol*, 48(24), 14695-14702.

Hambridge, K. M., & Droegemueller, W. (1974). Changes in plasma and hair concentrations of zinc, copper, chromium, and manganese during pregnancy. *Obstet Gynecol*, 44(5), 666-672.

Kopp, R. S., Kumbartski, M., Harth, V., Bruning, T., & Kafferlein, H. U. (2012). Partition of metals in the maternal/fetal unit and lead-associated decreases of fetal iron and manganese: an observational biomonitoring approach. *Arch Toxicol*, 86(10), 1571-1581.

Krachler, M., Rossipal, E., & Micetic-Turk, D. (1999). Trace element transfer from the mother to the newborn—investigations on triplets of colostrum, maternal and umbilical cord sera. *Eur J Clin Nutr*, 53(6), 486-494.

Leazer, T. M., & Klaassen, C. D. (2003). The presence of xenobiotic transporters in rat placenta. *Drug Metab Dispos*, 31(2), 153-167.

Lin, C. M., Doyle, P., Wang, D., Hwang, Y. H., & Chen, P. C. (2010). The role of essential metals in the placental transfer of lead from mother to child. *Reprod Toxicol*, 29(4), 443-446.

Ljung, K. S., Kippler, M. J., Goessler, W., Grandner, G. M., Nermell, B. M., & Vahter, M. E. (2009). Maternal and early life exposure to manganese in rural Bangladesh. *Environ Sci Technol*, 43(7), 2595-2601.

Lucchini, R., Apostoli, P., Perrone, C., Placidi, D., Albin, E., Migliorati, P., Mergler, D., Sassine, M. P., Palmi, S., Alessio, L. (1999). Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. *Neurotoxicology*, 20(2-3), 287-297.

Mergler, D., Huel, G., Bowler, R., Iregren, A., Belanger, S., Baldwin, M., Tardif, R., Smargiassi, A., Martin, L. (1994). Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environ Res*, 64(2), 151-180.

- Mora, A. M., van Wendel de Joode, B., Mergler, D., Cordoba, L., Cano, C., Quesada, R., Smith, D. R., Menezes-Filho, J. A., Eskenazi, B. (2015). Maternal blood and hair manganese concentrations, fetal growth, and length of gestation in the ISA cohort in Costa Rica. *Environ Res*, 136, 47-56.
- Mora, A. M., van Wendel de Joode, B., Mergler, D., Cordoba, L., Cano, C., Quesada, R., Smith, D. R., Menezes-Filho, J. A., Lundh, T., Lindh, C. H., Bradman, A., Eskenazi, B. (2014). Blood and Hair Manganese Concentrations in Pregnant Women from the Infants' Environmental Health Study (ISA) in Costa Rica. *Environ Sci Technol*, 48(6), 3467-3476.
- Osada, H., Watanabe, Y., Nishimura, Y., Yukawa, M., Seki, K., & Sekiya, S. (2002). Profile of trace element concentrations in the feto-placental unit in relation to fetal growth. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 81(10), 931-937.
- Rollin, H. B., Rudge, C. V., Thomassen, Y., Mathee, A., & Odland, J. O. (2009). Levels of toxic and essential metals in maternal and umbilical cord blood from selected areas of South Africa--results of a pilot study. *J Environ Monit*, 11(3), 618-627.
- Roth, J. A. (2006). Homeostatic and toxic mechanisms regulating manganese uptake, retention, and elimination. *Biol Res*, 39(1), 45-57.
- Rudge, C. V., Rollin, H. B., Nogueira, C. M., Thomassen, Y., Rudge, M. C., & Odland, J. O. (2009). The placenta as a barrier for toxic and essential elements in paired maternal and cord blood samples of South African delivering women. *J Environ Monit*, 11(7), 1322-1330.
- Smith, D., Gwiazda, R., Bowler, R., Roels, H., Park, R., Taicher, C., & Lucchini, R. (2007). Biomarkers of Mn exposure in humans. *Am J Ind Med*, 50(11), 801-811.
- Takser, L., Lafond, J., Bouchard, M., St-Amour, G., & Mergler, D. (2004). Manganese levels during pregnancy and at birth: relation to environmental factors and smoking in a Southwest Quebec population. *Environ Res*, 95(2), 119-125.
- Takser, L., Mergler, D., Hellier, G., Sahuquillo, J., & Huel, G. (2003). Manganese, monoamine metabolite levels at birth, and child psychomotor development. *Neurotoxicology*, 24(4-5), 667-674.
- Vigeh, M., Yokoyama, K., Ramezanzadeh, F., Dahaghin, M., Fakhriazad, E., Seyedaghamiri, Z., & Araki, S. (2008). Blood manganese concentrations and intrauterine growth restriction. *Reprod Toxicol*, 25(2), 219-223.
- Wang, Y., Xue, J., Cheng, S., Ding, Y., He, J., Liu, X., Chen, X., Feng, X., Xia, Y. (2012). The relationship between manganese and the workplace environment in China. *Int J Occup Med Environ Health*, 25(4), 501-505.
- Xu, L., Yokoyama, K., Tian, Y., Piao, F. Y., Kitamura, F., Kida, H., & Wang, P. (2011). Decrease in birth weight and gestational age by arsenic among the newborn in Shanghai, China. *Nihon Koshu Eisei Zasshi*, 58(2), 89-95.
- Yu, X., & Cao, L. (2013). Elevated cord serum manganese level is associated with a neonatal high ponderal index. *Environ Res*, 121, 79-83.
- Zota, A. R., Ettinger, A. S., Bouchard, M., Amarasiwardena, C. J., Schwartz, J., Hu, H., & Wright, R. O. (2009). Maternal blood manganese levels and infant birth weight. *Epidemiology*, 20(3), 367-373.