

MANGANESO Y COMPUESTOS INORGÁNICOS

DOCUMENTACIÓN TOXICOLÓGICA PARA EL ESTABLECIMIENTO DEL LÍMITE DE EXPOSICIÓN PROFESIONAL DEL MANGANESO Y COMPUESTOS INORGÁNICOS

DLEP 112

2017

VLA-ED[®]: Fracción inhalable: 0,2 mg/m³
Fracción respirable: 0,05 mg/m³

VLA-EC[®]: -

Notación: -

En las tablas 1 y 2 se da información para la identificación de las sustancias.

Sustancia	Sinónimos	Fórmula	Peso molecular
Manganeso		Mn	54,94
Dióxido de manganeso (IV)	Óxido de manganeso (IV), óxido mangánico, pirolusita	MnO ₂	86,94
Óxido de manganeso (II)	Óxido manganoso, manganosita, manganeso verde	MnO	70,94
Óxido de manganeso (II,III)	Óxido manganoso mangánico, hausmanita	Mn ₃ O ₄	228,81
Sulfato de manganeso (II)	Sulfato manganoso, ácido sulfúrico, sal de manganeso	MnSO ₄	151
Permanganato potásico	Ácido permangánico sal de potasio, camaleón mineral, cristales de Condy	KMnO ₄	158,04
Carbonato de manganeso (II)	Carbonato manganoso, rodocrosita	MnCO ₃	114,95
Fluoruro de manganeso (III)		MnF ₃	111,93
Dicloruro de manganeso (II) tetrahidratado	Cloruro manganoso tetrahidrato	MnCl ₂ ·4H ₂ O	197,91
Sulfuro de manganeso (II)	Monosulfuro de manganeso, alabandina	MnS	87
Nitrato de manganeso (II)	Nitrato manganoso	Mn(NO ₃) ₂	178,95

Tabla 1. Nombres, sinónimos, fórmulas y pesos moleculares del manganeso y de algunos de los compuestos de manganeso más utilizados.

Sustancia	Nº CAS	Nº CE
Manganeso	7439-96-5	231-105-1
Dióxido de manganeso (IV)	1313-13-9	215-206-6
Óxido de manganeso (II)	1344-43-0	215-695-8
Óxido de manganeso (II,III)	1317-35-7	215-266-5
Sulfato de manganeso (II)	7785-87-7	232-089-9
Permanganato potásico	7722-64-7	231-760-3
Carbonato de manganeso (II)	598-62-9	209-942-9
Fluoruro de manganeso (III)	7783-53-1	232-006-6
Dicloruro de manganeso (II) tetrahidratado	13446-34-9	231-869-6
Sulfuro de manganeso (II)	18820-29-6	242-599-3
Nitrato de manganeso (II)	15710-66-4	

Tabla 2. Identificación de sustancias.

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

En la tabla 3 se resumen las principales propiedades físico-químicas del manganeso y sus compuestos.

Sustancia	Descripción	Punto de fusión °C	Punto de ebullición °C	Densidad	Solubilidad
Manganeso	Sólido gris plateado	1260	2097	7,2	Descompone en agua
Dióxido de manganeso (IV)	Sólido negro	Descompone a 535	No aplicable	5,10	Insoluble
Óxido de manganeso (II)	Sólido verde grisáceo-verde oscuro	1785	Descompone a 1840	5,37	Insoluble
Óxido de manganeso (II,III)	Negro pardusco	940	Descompone a 1040	5,00	Despreciable
Sulfuro de manganeso (II)	Polimorfo- rojo Polimorfo-verde	1610		4,00	Soluble en ácido clorhídrico
Sulfato de manganeso (II)	Sólido rojizo	700	Descompone a 850	3,25	520 g/l
Permanganato potásico	Sólido cristalino morado	Descompone a < 240	No aplicable	2,7	63,8 g/l

Carbonato de manganeso (II)	Polvo entre rosa y blanco	Descompone a > 200	No aplicable	3,7	Menos de 0,1%
Fluoruro de manganeso (III)	Cristales o polvo morado	Descompone a > 600	No aplicable	3,54	
Dicloruro de manganeso (II) tetrahidratado	Cristales rosados	122 (Se deshidrata a 55)		1,913	Soluble
Nitrato de manganeso (II) hidratado	Cristales rosa con forma de diamante	25,8	129,5	1,54	Soluble en agua y en alcohol

Tabla 3. Propiedades físico-químicas.

USOS MÁS FRECUENTES

El Mn está presente en la naturaleza, más comúnmente en forma de óxidos y como sulfuro. Se encuentra en la mayoría de los minerales de hierro. La mayor parte de los compuestos de manganeso (II) son solubles en agua.

El Mn se utiliza en la fabricación de aleaciones de metales ferrosos y no ferrosos, incluida la fabricación del acero. La fabricación de hierro y acero suponen el 85%-95% del mercado del manganeso.

La exposición laboral tiene lugar en la minería, la producción de manganeso metal y aleaciones metálicas, la producción de sustancias químicas con base de manganeso y en seis de los principales sectores usuarios: producción de acero, otros procesos de fundición de metales, soldadura, fabricación de baterías, producción y uso de productos agrícolas y pigmentos, pinturas y fabricación de vidrio.

Los trabajadores pueden estar expuestos a polvo y humos de

compuestos con manganeso en un rango de tamaño de partículas en donde la relación inhalable a respirable varía dentro y entre las diferentes industrias (IEH, 2004). Esta relación puede variar entre 1:1 (soldadura) y 10:1 o superior (industria de ferroleaciones) (Ellingsen *et ál.*, 2003).

El manganeso es un elemento esencial que actúa como cofactor en muchas enzimas. Para los adultos sanos, se estima que la ingesta en la dieta aceptable o adecuada es de 1-12,2 mg Mn/día.

INFORMACIÓN TOXICOLÓGICA

La absorción por inhalación depende del tamaño de partícula ya que este influye en la deposición en el tracto respiratorio. Mientras que el Mn respirable se absorbe fácilmente, las partículas grandes pueden ser absorbidas directamente o ser transportadas hacia las vías altas respiratorias por el movimiento mucociliar y acabar siendo deglutidas y

absorbidas en el intestino. La absorción intestinal es baja (3%-5%).

Los adultos sanos, que no están expuestos a Mn por vía inhalatoria, suelen mantener unos niveles estables de manganeso en los tejidos, independientes de la ingesta, por la acción de mecanismos homeostáticos (IEH, 2004; ATSDR, 2000).

Existe evidencia experimental que demuestra que el manganeso puede ser captado por el nervio olfativo y ser transportado hasta el cerebro (IEH, 2004; HC 2008). Esta ruta es más probable para las partículas de fracción respirable.

El manganeso absorbido se elimina con una vida media de 10 a 30 días (Finley *et ál.*, 2003). Para el Mn que llega al cerebro la vida media es de 50 a 220 días (HC, 2008). La acumulación y eliminación de manganeso del cerebro puede tener importantes implicaciones en los efectos neurofuncionales descritos en los estudios de exposiciones laborales.

La ingestión de Mn como permanganato potásico en una cantidad de 10 g puede ser mortal en humanos (Huntley, 1984). En animales, la LD₅₀ oral de compuestos de Mn inorgánicos generalmente es del orden de 230 a 800 mg/kg (WHO, 1981). No existen datos de mortalidad aguda por vía inhalatoria, no obstante, se detectaron cambios en los pulmones no letales en ratones expuestos 0,897 mg Mn/m³ de dióxido de manganeso.

La exposición a manganeso ha sido asociada en varios estudios a efectos adversos respiratorios y cardiovasculares. Sin embargo, los efectos neurológicos son los más

preocupantes para el establecimiento de un VLA.

No hay una evidencia fuerte de que el manganeso y sus compuestos, excepto el permanganato, sean irritantes, excepto a niveles de exposición altos. Los datos disponibles tampoco sugieren que tengan un fuerte potencial de sensibilización. Los datos sobre carcinogenicidad, mutagenicidad y genotoxicidad no son concluyentes y hay poca evidencia de toxicidad reproductiva o para el desarrollo.

Efectos neurológicos

Existe una evidencia considerable de los efectos neurológicos clínicos y subclínicos del Mn, aunque no se conoce bien el proceso por el cual el Mn llega y se mueve por el SNC.

Las exposiciones elevadas pueden dar lugar a síntomas y signos neurotóxicos severos, algunos de los cuales se parecen a los de la enfermedad de Parkinson. Este síndrome, que puede incluso tener manifestaciones psiquiátricas, se conoce con el nombre de manganismo. Los síntomas clínicos, tales como trastornos del movimiento y disfunción neurológica, generalmente se han descrito en exposiciones superiores a 5 mg/m³.

Más recientemente, varios estudios de exposiciones laborales más bajas a Mn han indicado efectos neurofuncionales no clínicos que suelen consistir en un deterioro de la función motora y en la coordinación.

La toxicidad del manganeso se debe al daño en las neuronas dopaminérgicas en el tronco cerebral y los ganglios basales, debido a la acumulación selectiva de manganeso en regiones específicas del tronco cerebral y los

ganglios basales (cuerpo estriado, pálido y sustancia negra). En el sistema dopaminérgico el manganeso inhibe el transporte inverso de la dopamina a las células y la sinapsis, así como la liberación de dopamina. A nivel celular el objetivo más sensible es la mitocondria, en donde inhibe la fosforilación y la síntesis de ATP. Como mecanismos moleculares se consideran la inducción de especies reactivas de oxígeno y de monóxido de nitrógeno, aunque el primero ha sido cuestionado en algunos estudios. El Mn también interacciona en las propiedades de agregación y fibrilación de la \pm -sinucleína, la proteína más importante en la patogénesis del Parkinson.

A continuación se detallan los estudios sobre los efectos neurofuncionales sutiles que han sido llevados a cabo en trabajadores expuestos a manganeso. En el anexo A se resumen dichos estudios.

Los estudios se pueden clasificar por categorías según el diseño y los requisitos que cumplan. Una clasificación es la realizada por la DFG, que se recoge en la tabla del anexo. Estudios de categoría A, que son aquellos que cumplen los siguientes requisitos: exposición por inhalación en el lugar de trabajo, aplicación de test neuropsicológicos estandarizados, investigación paralela de un grupo de control no expuesto, resultados válidos de concentración de Mn en aire, así como control de los principales factores de confusión. Los de categoría B, que son los que no cumplen todos los criterios. Y los de categoría C, que son los que se han llevado a cabo en soldadores.

Roels *et ál.* (1992) identificaron efectos adversos en el tiempo de reacción, temblor y coordinación ojo-mano en 92 trabajadores expuestos a polvo de dióxido de manganeso (medias geométricas de 0,95 y 0,22 mg/m³ para la fracción total y respirable, respectivamente, medido en cada trabajador mediante muestreo personal). Basándose en estos niveles de exposición y en el número de años en cada trabajo, los autores también estimaron que la exposición integrada para el polvo respirable varía desde 0,040 hasta 4,433 y para polvo total, desde 0,191 hasta 22,465 mg Mn/m³ por año. Las respectivas medias geométricas fueron 0,793 y 3,505 mg Mn/m³ por año. Usando un modelo de regresión logístico determinaron que existe un incremento de riesgo de temblor (5%) cuando la exposición integrada durante la vida excede de 3,575 mg/m³ por año (total) y 0,730 mg/m³ por año (respirable). Estos valores se pueden considerar como LOAEC. Los trabajadores expuestos durante 20 años a **0,178 mg/m³ (total)** y **0,036 (respirable)** estarían en riesgo de poder presentar cambios neurofuncionales tempranos causados por Mn (5% de incremento de riesgo de funcionamiento anormal).

Mergler *et ál.* (1994) también encontraron efectos motores adversos a bajos niveles de exposición entre los trabajadores de aleaciones de hierro-manganeso y silicio-manganeso (medias geométricas de **0,225 y 0,035 mg/m³ para la fracción total y respirable**, respectivamente, medido mediante muestreo estático). A este estudio se le ha dado menos peso porque las mediciones realizadas son estáticas.

En un estudio (Lucchini *et ál.*, 1997) con 35 trabajadores expuestos al manganeso en una fábrica de producción de aleaciones de hierro y manganeso, se midieron concentraciones de **0,19 mg/m³ (GM) en forma de polvo total**. Se realizó un test motor y un test olfativo y en ambas pruebas el rendimiento de las personas expuestas era comparable con el de los controles. Este valor puede interpretarse como un NOAEC.

El estudio de Gibbs *et ál.* (1999) llevado a cabo en trabajadores dedicados a la producción de Mn metal (electrolítico) (media geométrica **0,11 y 0,04 mg/m³ total y respirable**, respectivamente) no indicaron efectos neurofuncionales.

Dietz *et ál.* (2001) no encontraron cambios en los estudios neurofisiológicos y en las pruebas de la función motora realizadas en trabajadores dedicados a la producción de baterías secas. La concentración media de manganeso de **0,4 mg/m³ (fracción inhalable)** es considerada como NOAEC.

Los efectos sobre el sistema nervioso también se estudiaron en los trabajadores de una fundición de manganeso, con mediciones de fracción inhalable (Myers *et ál.*, 2003b) y respirable (Young *et ál.*, 2005). De estos estudios se derivan un LOAEC de 1,3 mg/m³ x año (inhalable) y un LOAEC en el rango de **0,010-0,040 mg/m³ (respirable)**. Con estos datos predicen que los trabajadores expuestos durante 20 años a **0,065 mg/m³ (inhalable)** pueden estar en riesgo de presentar cambios neurofuncionales tempranos debidos a manganeso.

Bast-Pettersen *et ál.* (2004) llevaron a cabo un estudio en trabajadores dedicados a la fabricación de aleaciones que habían estado expuestos a Mn durante una media de 20,2 años (2,1-41 años). Este estudio indica que la duración de la exposición es un factor significativo de la toxicidad del Mn y sugiere un LOAEC para el temblor no clínico de **0,301 (inhalable) y 0,036 mg/m³ respirable (GM)**.

Ellingsen *et ál.* (2008) realizaron un estudio sobre los efectos neurofuncionales en soldadores con exposición reciente y previa y hallaron asociaciones entre las puntuaciones de los test de símbolos y dígitos y de tocar con los dedos y el Mn en sangre y en aire. De este estudio se deriva un **LOAEC de 0,423 mg/m³ (total) y 0,338 mg/m³ (respirable)**. Los resultados obtenidos apuntan a una probable irreversibilidad para algunos efectos neurofuncionales inducidos por la exposición a largo plazo de Mn.

Otros estudios a considerar son los longitudinales llevados a cabo por Lucchini *et ál.* (1999), Crump y Rousseau (1999) y Roels *et ál.* (1999). Estos estudios dan información sobre la posible progresión y reversibilidad de los efectos neurológicos. Los estudios indican una estabilidad de los efectos adversos cuando la exposición se reduce, aunque también indican que tales efectos, una vez establecidos, pueden no ser reversibles.

Más recientemente, un metaanálisis de 13 estudios epidemiológicos realizados entre 1987 y 2008, que incluían a un total de más de 900 trabajadores expuestos (0,05-1,6 mg/m³ inhalable) y 800 de control, concluye que el impacto del Mn es principalmente sobre la capacidad motora y, en menor medida,

sobre la función cognitiva (Meyer-Baron, *et ál.*, 2009).

La mayor parte de los estudios en animales se han centrado en conocer los mecanismos de toxicidad. Sin embargo, debido a las diferencias interespecie, estos estudios son de valor limitado para conocer los mecanismos en humanos. En humanos y primates el Mn se acumula en el ganglio basal (en particular, en el globo pálido), mientras que en roedores el Mn se distribuye más ampliamente en el cerebro. Existen pocos estudios en animales que den información sobre relaciones dosis-respuesta.

RECOMENDACIÓN

Recientemente la atención se ha centrado en los efectos neurofuncionales sutiles que pueden ocurrir en los niveles más bajos de exposición y que pueden persistir tras el cese de la exposición. Estos efectos son, principalmente, pequeños efectos neuromotores subclínicos que son considerados lo suficientemente preocupantes como para el establecimiento de un valor límite ambiental. Estos efectos pueden ser objetivados mediante test estandarizados.

Se considera que la fracción respirable es mejor indicador de la biodisponibilidad sistémica y esta fracción es la más adecuada para evaluar la exposición. El tamaño de partícula del polvo de manganeso puede variar según el sector industrial y el proceso realizado. Por ello, se recomienda también un valor límite para la fracción inhalable.

No es posible identificar un único estudio para establecer el VLA, debido

a que los datos son heterogéneos (diferentes tipos de industria, diferentes compuestos y tamaños de partículas, diferentes diseños de los estudios y diferentes medidas neurofuncionales) y a las limitaciones inherentes a cada estudio. Algunos identifican NOAEC y otros LOAEC y algunos miden fracción inhalable o total y otros fracción respirable.

SCOEL (2011) recomienda un OEL de 0,05 mg/m³ para respirable y un OEL de 0,2 mg/m³ para inhalable. Para derivar estos valores ha tomado como punto de partida los siguientes estudios:

- El estudio de Roels *et ál.* (1992), que sugiere un LOAEC de 0,730 (respirable) y 3,575 (total) mg/m³ por año, prediciendo que los trabajadores expuestos durante 20 años a 0,036 (respirable) y 0,178 mg/m³ (total) estarían en riesgo de poder presentar cambios neurofuncionales tempranos causados por Mn (5% de incremento de riesgo de funcionamiento anormal).
- Myers *et ál.*, 2003b, que obtuvieron un LOAEC de 1,3 (inhalable) mg/m³ por año, prediciendo que los trabajadores expuestos durante 20 años a 0,065 (inhalable) mg/m³ pueden estar en riesgo de presentar cambios neurofuncionales tempranos debidos a manganeso. El LOAEC expresado como fracción respirable está entre 0,01 y 0,040 para esta cohorte (Young *et ál.*, 2005).
- El estudio de Bast-Pettersen *et ál.* (2004), que indica que los trabajadores expuestos a 0,036 (respirable) o 0,301 (inhalable) mg/m³ pueden estar en riesgo de

presentar cambios neurofuncionales tempranos causados por Mn (LOAEC).

- El estudio de Ellingsen *et ál.* (2008), en el que se obtuvo un LOAEC de 0,338 (respirable) y 0,423 (total) mg/m³.
- El estudio de Gibbs *et ál.* (1999), en el que, sin embargo, no encontraron efectos (NOAEC) en trabajadores expuestos a 0,040 mg/m³ (respirable).

SCOEL propone un valor superior a los valores de LOAEC, indicando en su informe los siguientes motivos:

- Los cambios indicados en los estudios son efectos neurofuncionales tempranos y sutiles que no son de naturaleza clínica y que solo son detectados a nivel estadístico entre grupos de trabajadores.
- Algunos de los efectos son irreversibles, aunque el grado de irreversibilidad no se ha definido.
- La mayoría de los estudios son transversales, por lo tanto es altamente probable que cualquier efecto neurofuncional observado pueda ser el resultado de exposiciones previas más elevadas. Los estudios longitudinales indican que, aunque disminuya el nivel de exposición con el tiempo, los déficit

neurofuncionales persisten para algunos aspectos funcionales.

- Algunos de los estudios usan funciones sin umbral para establecer la relación dosis-respuesta a bajos niveles de exposición, lo que puede contribuir a sobreestimar el riesgo, si existe tal umbral (Roels *et ál.*, 1992; HC, 2008).
- Finalmente, para caracterizar la exposición media de los trabajadores algunos estudios utilizan la media geométrica y otros la media aritmética o ambas.

Teniendo en cuenta lo expuesto, se propone mantener el VLA-ED[®] de 0,2 mg/m³ para fracción inhalable y establecer un VLA-ED[®] para la fracción respirable de 0,05 mg/m³.

No es necesario establecer un VLA-EC[®] ni incluir las notaciones “vía dérmica” y “Sen”. No es posible establecer un VLB[®] para manganeso en sangre y en orina debido a la baja correlación con los niveles en aire y a la gran variabilidad individual de los niveles en dichos fluidos biológicos. La DFG ha establecido un valor BAR de 15 µg/l en sangre, que representa las concentraciones de manganeso en la población general.

A los niveles indicados, no se prevén dificultades en la medición.

BIBLIOGRAFÍA

Bast-Pettersen R, Ellingsen DG, Hetland SM, Thomassen Y (2004) Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int*

Arch Occup Environ Health 77: 277-287.

Clewell HJ, Lawrence GA, Calne DB, Crump KS (2003) Determination of an occupational exposure guideline for

manganese using the benchmark method. *Risk Anal* 23: 1031-1046.

Cowan DM, Zheng W, Zou Y, Shi X, Chen J, Rosenthal FS, Fan Q (2009 b) Manganese exposure among smelting workers: relationship between blood manganese-iron ratio and early onset neurobehavioral alterations. *Neurotoxicology* 30: 1214–1222.

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

Dietz MC, Ihrig A, Wrazidlo W, Bader M, Jansen O, Triebig G (2001) Results of magnetic resonance imaging in long-term manganese dioxide-exposed workers. *Environ Res* 85: 37-40.

Ellingsen DG, Hetland SM, Thomassen Y (2003) Manganese air exposure assessment and biological monitoring in the manganese alloy production industry. *J Environ Monit* 5: 84-90.

Ellingsen DG, Konstantinov R, Bast-Pettersen R, Merkurjeva L, Chashchin M, Thomassen Y, Chashchin V (2008). A neurobehavioral study of current and former welders exposed to manganese. *Neurotoxicology* 29: 48-59.

Finley JW, Penland JG, Pettit RE and Davis CD (2003) Dietary Manganese Intake and Type of Lipid Do Not Affect Clinical or Neuropsychological Measures in Healthy Young Women. *The American Society for Nutritional Sciences J. Nutr.* 133:2849-2856.

Gibbs JP, Crump KS, Houck DP, Warren PA & Mosley WS (1999) Focused medical surveillance: A search

for subclinical movement disorders in a cohort of U.S. workers exposed to low levels of manganese dust. *Neurotoxicology*, 20, 299-314.

Huntley AC (1984) Oral ingestion of potassium permanganate or aluminium acetate in two patients. *Arch Dermatol*, 120, 1363-1365.

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, 287-298.

Lucchini R, Bergamaschi E, Smargiassi A, Festa D & Apostoli P (1997) Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ Res*, 73, 175-180.

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

Meyer-Baron M, Knapp G, Schapper M, and van Thriel C (2009) Performance alterations associated with occupational exposure to manganese – A meta-analysis.
doi:10.1016/j.neuro.2009.05.001

Myers JE, teWaterNaude J, Fourie M, Zogoe HB, Naik I, Theodorou P, Tassel H, Daya A, Thompson ML (2003a) Nervous system effects of occupational manganese exposure on South African manganese mineworkers. *Neurotoxicology* 24: 649-656.

Myers JE, Thompson ML, Ramushu S, Young T, Jeebhay MF, London L, Esswein E, Renton K, Spies A, Boulle A, Naik I, Iregren A, Rees DJ (2003b) The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology* 24: 885-894.

Park RM; Bowler RM; Eggerth DE; et al (2006): Issues in neurological risk assessment for occupational exposures: the Bay Bridge welders. *Neurotoxicology* 27: 373-384.

Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E & Lauwerys RR (1992) Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med*, 49, 25-34.

Roels HA, Eslava MIO, Ceulemans E, Robert A & Lison D (1999) Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *Neurotoxicology*, 20, 255-271.

Young T, Myers JE, Thompson ML (2005) The nervous system effects of occupational exposure to manganese—measured as respirable dust—in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology* 26: 993-1000.

ATSDR Agency for Toxic Substances and Disease Registry September 2000 Toxicological Profile for Manganese.

Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Manganese and its inorganic compounds. The MAK-Collection Part I, MAK Value Documentations 2015. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.mb743996e5014/pdf>

HC 2008 Human Health Risk Assessment for Inhaled Manganese Draft Water, Air & Climate Change Bureau Health Canada, March, 2008. <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/air/manganese-eng.php>

IEH (2004) Occupational Exposure Limits: Criteria Document for Manganese and Inorganic Manganese Compounds (Web Report W17), Leicester, UK, MRC Institute for Environment and Health.

SCOEL/SUM/127 (June 2011) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for manganese and inorganic manganese compounds.

WHO (1981) Manganese (International Programme on Chemical Safety, Environmental Health Criteria, 17), Geneva, Switzerland, World Health Organization.

ANEXO A: Resumen de los principales estudios de los efectos neurofuncionales en trabajadores expuestos a manganeso utilizados para el establecimiento de valores límite.

Estudio Localización, nº de trabajadores expuestos/control, categoría	Edad de las personas expuestas s (años)	Exposición			NOAEC (mg/m ³)	LOAEC (mg/m ³)	Cambios en los parámetros neurofuncionales	Referencias
		Tipo	Concentración (mg/m ³)	Duración (años)				
Bruselas, 92/101, A	22,0-49-6 (rango) 31,3±7,4 (AM±SD)	Producción de baterías secas	<u>Total:</u> 0,95 mg/m ³ (GM) 3,51 mg/m ³ Mn-año (exposición integrada por vida laboral, GM) (rango: 0,19-27,5) <u>Respirable:</u> 0,22 mg/m ³ (GM) 0,79 mg/m ³ Mn-año (exposición integrada por vida laboral, GM) (rango: 0,04-4,44)	0,2-17,7 (rango) 5,3±3,5 (AM ± SD)		<u>Total:</u> 0,178 <u>Respirable:</u> 0,036	Test: Función motora (tiempo de reacción, coordinación ojo- mano, firmeza de la mano)	Roels <i>et ál.</i> 1992
Montreal, 74/74, B	43,4±7,4 (AM±SD)	Producción de aleaciones	<u>Total:</u> 0,014-11,48 (rango) 1,186 (AM) 0,225 (GM) 0,151 (mediana) <u>Respirable:</u> 0,001-1,273 (rango) 0,122 (AM) 0,035 (GM) 0,032 (mediana)	16,7±3,2 (AM±SD)		<u>Respirable:</u> 0,032	Test: Funciones cognitivas y motoras Cuestionarios: Cansancio, irritabilidad, dolores de espalda, etc.	Mergler <i>et ál.</i> 1994

Brescia (Italia), 35/37, A	39,4±8,4 (AM±SD)	Producción de aleaciones hierro- manganeso	<u>Total:</u> 0,026-0,750 (rango) 0,193 (GM)	5-29 (rango) 14,5±7,7 (AM±SD)	<u>Total:</u> 0,19		Test: Sin cambios significativos	Lucchini <i>et ál.</i> 1997
Brescia (Italia), 61/87, A	41,2 (AM)	Producción de aleaciones hierro- manganeso	<u>Total:</u> 0,005-1,490 (rango) 0,176 (AM) 0,054 (GM) <u>Respirable:</u> 0,001-0,670 (rango) 0,0671 (AM) 0,0172 (GM)	15,17 (GM)		<u>Total:</u> 0,05 (GM) o 0,18 (AM) <u>Respirable:</u> 0,02 (GM) o 0,07 (AM)	Test: Función motora, temblor y memoria a corto plazo. Cuestionarios: neuropsicológico y síntomas del Parkinson (irritabilidad, pérdida de equilibrio, rigidez)	Lucchini <i>et ál.</i> 1999
Oklahoma, 75/75, A	39,7±9,7 (AM±SD)	Extracción de manganeso electrolítico	<u>Total:</u> 0,028-0,80 (rango) 0,18 (AM) 0,11 (GM) 0,086 (mediana) <u>Respirable:</u> 0,005-0,23 (rango) 0,066 (AM) 0,036 (GM) 0,051 (mediana)	12,72±9,85 (AM±SD)	<u>Total:</u> 0,1 (GM) o 0,2 (AM) <u>Respira ble:</u> 0,04 (GM) o 0,07 (AM)		Test: Sin cambios significativos Cuestionarios: Sin cambios significativos	Gibbs <i>et ál.</i> 1999
Heidelberg (Alemania), 11/11, A	31-59 (rango) 40 (AM)	Producción de baterías secas	<u>Inhalable:</u> 0,137-0,794 (rango) 0,387 (AM)	Max. 37 > 10 (AM)		<u>Inhalable:</u> 0,4 (AM)	Test: Sin cambios significativos	Dietz <i>et ál.</i> 2001

Ciudad del Cabo, 509/67, A	45,1±8,4 (AM±SD)	Fundición	<u>Inhalable:</u> 0,82±1,04 (AM)	18,2±7,6 (AM±SD)		<u>Inhalable:</u> 0,8 (AM)	Test: Funciones motoras y habilidades cognitivas Cuestionarios: Sin cambios significativos	Myers <i>et ál.</i> 2003 b
Oslo, 100/100, A	27,6-61,9 (rango) 44,2±9,0 (AM±SD)	Producción de aleaciones	<u>Inhalable:</u> 0,009-11,457 (rango) 0,753 (AM) 0,301 (GM) <u>Respirable:</u> 0,003-0,356 (rango) 0,064 (AM) 0,036 (GM)	2,1-41,0 (rango) 20,2±8,4 (AM±SD)		<u>Inhalable:</u> 0,3 (GM) o 0,75 (AM) <u>Respirable:</u> 0,04 (GM) o 0,06 (AM)	Test: Temblor Cuestionarios: Sin cambios significativos	Bast-Pettersen <i>et ál.</i> 2004
Ciudad del Cabo, 509/67, A	45,1±8,4 (AM±SD)	Fundición	<u>Respirable:</u> 0,003-0,51 (rango) 0,058 (mediana)	18,2±7,6 (AM±SD)		<u>Respirable:</u> 0,06 (mediana)	Test: Funciones motoras y habilidades cognitivas Cuestionarios: Sin cambios significativos	Young <i>et ál.</i> 2003

Guizhou (China), 122 o 95/106, A	20-52 (rango) 34,5±6,9 (AM±SD) o 22-53 (rango) 35,4±6,7 (AM±SD)	Producción de aleaciones	<p><u>Total:</u> Baja exposición 0,01-0,11 (rango) 0,026±0,028 (GM±SD)</p> <p>Alta exposición 0,098-0,374 (rango) 0,177±0,103 (GM±SD)</p>	0,1-12 (rango) 5,03±3,21 (AM±SD) o 0,1-12 (rango) 4,11±2,81 (AM±SD)	<u>Total:</u> 0,18 (GM)		Test: Funciones motoras solo en alta exposición y edad > 40	Cowan <i>et ál.</i> 2009 a, b
Oslo, 96/96, C	20-65 (rango) 36,3 (AM)	Soldadura	<p><u>Total:</u> 0,007-2,322 (rango) 0,238 (AM) 0,121 (GM)</p> <p>Baja exposición 0,007-0,088 (rango) 0,031 (GM)</p> <p>Exposición intermedia 0,088-0,198 (rango) 0,137 (GM)</p> <p>Alta exposición 0,204-2,232 (rango) 0,423 (GM)</p>	1,0-40,0 (rango) 13,5 (AM)		Total: 0,4 (GM)	Test: Funciones cognitivas y motoras solo en alta exposición	Ellingsen <i>et ál.</i> 2008

AM: media aritmética; GM: media geométrica; SD: desviación estándar