



**Impacto sobre la capacidad cognitiva de escolares y la exposición pre y posnatal de
Mancozeb: Revisión rápida de literatura**

Ricardo José De León Aguilar

Universidad EAN

Facultad de administración, Finanzas y Ciencias Económicas

Maestría en Administración de Empresas de Salud-MBA

Bogotá D.C., Colombia

2021

**Impacto sobre la capacidad cognitiva de escolares y la exposición pre y posnatal de
Mancozeb: Revisión rápida de literatura**

Ricardo José De León Aguilar

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de:

Magister en Administración en Salud

Director:

Fabian Gerardo Diaz Garzón

Codirector:

Mario Hernández Pardo

Modalidad:

Tesis

Universidad EAN

Facultad de administración, Finanzas y Ciencias Económicas

Maestría en Administración de Empresas de Salud-MBA

Bogotá D.C., Colombia

2021

Nota de aceptación

Firma del jurado

Firma del jurado

Firma del director del trabajo de grado

AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por su infinita misericordia, por tantas oportunidades y bendiciones.

Gracias a mi esposa Jenny Pulido Rincón por su amor, comprensión, impulso y apoyo, ayudándome a retomar este proyecto tan importante.

Gracias a mi hijo José Emiliano De León Pulido por ser el motivo más grande para salir adelante.

Gracias al Dr. Fabian Gerardo Diaz Garzón como director y al Dr. Mario Hernández Pardo Codirector de tesis por ser excelente guías, que, con mucha paciencia, me ayudaron en este arduo proceso de investigación.

Gracias a mis padres José Gabriel De Leon Acuña y Cruz Elena Aguilar Jaramillo por educarme y enseñarme todos los principios que forjaron la persona que soy.

RESUMEN

Los fungicidas son los plaguicidas de mayor producción y consumo, siendo Mancozeb, de amplio uso agrícola. Pertenece al grupo de los Etilen bis Ditiocarbamatos con toxicidad aguda relativamente baja, pero con contenido en Manganeso, el cual es conocido por sus efectos neurotóxicos como el manganismo. El impacto de la mayoría de los plaguicidas en el neurodesarrollo por exposición aguda y crónica es conocido, pero los estudios de este fungicida se encuentran en proceso. Se conoce el sinergismo de algunos plaguicidas como Mancozeb y el impacto en el neurodesarrollo, entre otros estudios donde se relacionan mayores niveles de Manganeso y el neurodesarrollo, entre estos, la capacidad cognitiva.

El objetivo de este estudio es hallar la relación entre la exposición pre y post natal al fungicida Mancozeb y las alteraciones cognitivas en escolares, a partir de la evidencia científica. Para poder llevar a cabo la investigación, se ha realizado una revisión sistemática rápida de literatura en los últimos 15 años, en la base de datos PubMed, artículos en idioma inglés, que incluían análisis entre la exposición pre y posnatal, no solo a mancozeb, si no a los demás fungicidas bis ditiocarbamatos y al Manganeso, en el impacto cognitivo en edades entre los 7 y 10 años. Los resultados incluyeron 3 artículos que cumplen con los criterios de inclusión, evidenciándose el impacto en la cognición y en otros aspectos del neurodesarrollo. Los estudios no fueron concluyentes debido a la escasez de los resultados, aun así, la evidencia en los estudios excluidos soporta el impacto en otros aspectos del neurodesarrollo.

Palabras clave: (Mancozeb, Ethylene bis Dithiocarbamates, Manganese, Cognitive, Neurodevelopmental).

ABSTRACT

Fungicides are the pesticides with the highest production and consumption, with Mancozeb being widely used in agriculture. It belongs to the group of Ethylene bis Dithiocarbamates with relatively low acute toxicity, but with Manganese content, which is known for its neurotoxic effects such as manganism. The impact of most pesticides on neurodevelopment due to acute and chronic exposure is known, but studies of this fungicide are in progress. The synergism of some pesticides with Mancozeb and the impact on neurodevelopment are known, as are other studies where higher levels of Manganese are related to neurodevelopment, among these, cognitive capacity.

The objective of this study is to find the relationship between pre and post natal exposure to the fungicide Mancozeb and cognitive alterations in schoolchildren, based on scientific evidence. In order to carry out the research, a rapid systematic review of the literature in the last 15 years has been carried out, in the PubMed database, articles in English language, which included analysis between pre and postnatal exposure, not only to mancozeb, if not to the other fungicides bis dithiocarbamates and Manganese, in the cognitive impact in ages between 7 and 10 years. The results included 3 articles that meet the inclusion criteria, showing the impact on cognition and other aspects of neurodevelopment. The studies were not conclusive due to the paucity of results, yet the evidence in the excluded studies supports the impact on other aspects of neurodevelopment.

Keywords: (Mancozeb, Ethylene bis Dithiocarbamates, Manganese, Cognitive, Neurodevelopmental)

TABLA DE CONTENIDO

	<u>Pág.</u>
1. INTRODUCCIÓN.....	12
2. OBJETIVOS	15
2.1. OBJETIVO GENERAL.....	15
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
3. JUSTIFICACIÓN.....	16
4. MARCO DE REFERENCIA.....	19
4.1. PLAGUICIDAS	19
4.1.1. DATOS HISTÓRICOS.....	20
4.1.2. TIPOS DE PLAGUICIDAS	20
4.1.2.1. FUNGICIDAS.....	21
4.1.2.1.1. MANCOZEB.....	23
4.1.2.1.2. TOXICIDAD	24
4.2. NEURODESARROLLO	27
4.2.1. CAPACIDAD COGNITIVA	30
5. METODOLOGÍA.....	32

6. RESULTADOS	41
7. DISCUSIÓN	45
8. CONCLUSIONES	52
9. REFERENCIAS.....	54
ANEXO A. ESTUDIOS EXCLUIDOS	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.

LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Hongos más comunes que afectan la papa andina	21
Tabla 2. Clasificación de los Fungicidas según la OMS ¡Error! Marcador no definido.	
Tabla 2. Clasificación de los Fungicidas según la OMS	22
Tabla 3. Diferencias entre Carbamatos y Ditiocarbamatos	25
Tabla 4. Neurotóxicos comunes.....	28
Tabla 5. Comparación general de los enfoques entre la revisión rápida y la revisión sistemática	32
Tabla 6. Descriptores DeCS según variables	36
Tabla 7. Términos MeSH en PubMed según descriptores DeCS	37
Tabla 8. Resumen de los artículos incluidos.....	43

1. INTRODUCCIÓN

Con el fin de garantizar la viabilidad de los cultivos, en Colombia y el mundo se han utilizado diversos productos para contrarrestar enfermedades producidas, en su mayoría, por microorganismos como bacterias, hongos y virus. A lo largo de la historia, el desarrollo de estos compuestos conocidos como plaguicidas, que previenen y combaten estas enfermedades, han sido efectivas, pero dado la naturaleza y el mecanismo de acción, tienen efectos colaterales en el ecosistema, y en muchas circunstancias son contraproducentes a la salud humana.

La exposición y los efectos fisiopatológicos de los plaguicidas se define como intoxicación. Puede haber intoxicación aguda por acción ocupacional o accidental, e intoxicación crónica de forma ocupacional o medioambiental. El modo de intoxicación también depende del ingreso al organismo, que puede ser de forma inhalatoria, oral, dérmica, ocular o parenteral. La gravedad de la intoxicación dependerá de la cantidad, vía de ingreso y el grado de toxicidad del plaguicida. (Instituto Nacional de Salud, 2010)

Los plaguicidas organofosforados y carbamatos son los responsables del 80 % de las intoxicaciones en el mundo, siendo absorbidos por todas las vías. Su acción principal es la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, necesaria para la hidrólisis de la acetilcolina que se acumula en la hendidura sináptica y estimula excesivamente el Sistema Nervioso Central (Fernández A., Mancipe G., & Fernández A., 2010; Herbert, y otros, 2021; Ministerio de la Protección Social, 2008; O'Malley, 2020). De esta manera las manifestaciones clínicas en las intoxicaciones agudas, dependen del tipo de receptor colinérgico afectado en el Sistema Nervioso Central, siendo más comunes las fasciculaciones, debilidad, espasmos de la vía aérea

(roncus y sibilancias) con disminución de la saturación de oxígeno en sangre (hipoxia), bradicardia, hipotensión, convulsiones, letargia, coma entre otros. (O'Malley & O'Malley, 2018)

Los efectos producidos por la intoxicación aguda con plaguicidas son conocidos, existiendo guías de manejo como las del Ministerio de la Protección Social del 2008, pero las secuelas de las intoxicaciones, los efectos a las exposiciones continuas, crónicas o intermitentes, han sido objeto de estudio en los últimos años y cada día se van comprobando más patologías relacionadas.

Hay evidencia respecto a los efectos por exposición crónica, donde se relaciona la exposición ocupacional a plaguicidas, entre estos, los organofosforados, con enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, Parkinson, Esclerosis lateral amiotrófica, desorden hiperactivo, déficit de atención y autismo (Mostafalou & Abdollahi, 2018).

También se ha determinado asociaciones a la exposición prenatal de los plaguicidas con alteraciones neuroconductuales (Banhela, Naidoo, & Naidoo, 2020), y a la exposición pre y posnatal, más específicamente a organofosforados y carbamatos con el desarrollo neurológico infantil en general (González-Alzaga, y otros, 2014; Zhang, y otros, 2020).

De las distintas clases de plaguicidas, los insecticidas son quienes cuentan con mayor evidencia científica respecto a secuelas a largo plazo por exposición continua, pero los fungicidas son objeto de estudios para determinar alteraciones fisiológicas permanentes o son menores las investigaciones que los relacionen con patologías a largo plazo dado su baja toxicidad y escasos síntomas en la exposición aguda (Chevrier & Béranger, 2018). Dado su

amplio uso y comercialización, los fungicidas más representativos son los pertenecientes al grupo de los Etilen-bis Ditiocarbamatos.

Mancozeb es la molécula relativamente nueva de este grupo, utilizado para la prevención y tratamiento de enfermedades fúngicas en una amplia variedad de cultivos a nivel mundial. Investigaciones han demostrado que la exposición subaguda y crónica al Mancozeb, sus moléculas de composición y/o metabolitos, están relacionados con efectos tóxicos sobre pequeños mamíferos y la salud humana, entre estos; la relación entre la exposición prenatal y afecciones respiratorias en niños (Mora, y otros, 2020), efectos neurotóxicos agudos por disfunción mitocondrial (Domico L. M., Zeevalk, Bernard, & Cooper, 2006), toxicidad reproductiva masculina en ratones (Sardoo, Mandegary, Nabiuni, Mahani, & Amirheidari, 2018), habilidades cognitivas (Palzes, y otros, 2019) entre otros.

Unos de los efectos tóxicos de mayor impacto, son las alteraciones en el neurodesarrollo detectadas en la infancia (Mora, y otros, 2018; van Wendel de Joode, y otros, 2016). Entre estos trastornos del neurodesarrollo, la capacidad cognitiva puede verse afectada de una forma sutil, y existe la posibilidad de descubrirlas en la infancia (Mora, y otros, 2018; Till, y otros, 2019; van Wendel de Joode, y otros, 2016), por tal motivo, el propósito de este estudio es explorar investigaciones que asocien la exposición pre y posnatal al mancozeb, metabolitos y moléculas similares, y el impacto de la capacidad cognitiva en población escolar. Al exponer las siguientes razones, se realiza la siguiente pregunta:

¿Cuál es la relación entre la exposición pre y post natal al fungicida Mancozeb, metabolitos y moléculas similares, y las alteraciones cognitivas en escolares a partir de la evidencia científica en los últimos 15 años?

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Hallar la relación entre la exposición pre y post natal al fungicida Mancozeb, metabolitos y moléculas similares, y las alteraciones cognitivas en escolares a partir de la evidencia científica en los últimos 15 años.

2.2. Objetivos específicos

- Identificar los posibles efectos fisiopatológicos de los Ditiocarbamatos, Bis Ditiocarbamatos y metabolitos.
- Aplicar la metodología de revisión sistemática rápida para documentar la relación entre las variables ya descritas
- Analizar los tipos de estudios de investigación de mayor impacto en los resultados

3. JUSTIFICACIÓN

Los plaguicidas han sido utilizados ampliamente para combatir enfermedades en cultivos para el consumo humano a fin de generar viabilidad de forma costo efectiva, y pese a la relación riesgo – beneficio en la salud por su empleo, no se desestima los efectos fisiopatológicos en el organismo, por lo tanto, no están exentos de producir alteraciones o enfermedades por exposición accidental, manipulación directa o indirecta, o como consumo final. Se conoce ampliamente las consecuencias a exposiciones agudas y crónicas de muchos plaguicidas como, por ejemplo, los organofosforados y carbamatos, y sus efectos en los neurotransmisores de nuestro organismo, así como los signos, síntomas y las probabilidades de secuelas de corta y larga duración.

Los medios por los cuales los plaguicidas producen efectos en la salud humana son a través de la piel e inhalación por manipulación de productos plaguicidas, ingestión de alimentos o agua contaminadas (Ongley, 1997).

Los plaguicidas de mayor producción, venta y utilización son los fungicidas, en especial Mancozeb, superado solo por los herbicidas (Instituto Colombiano Agropecuario, ICA, 2017), y al ser utilizado continuamente, el riesgo de inoculación en el organismo es considerable. Un estudio realizado en el municipio de Ventaquemada, Boyacá – Colombia, área de producción agrícola, especialmente en cultivos de papa y zanahoria, determinó la mayoría de las muestras de agua evaluadas excedían los límites mínimos residuales permitidos para Mancozeb, pudiendo

estar asociado a su uso indiscriminado (Alza Camacho, García Colmenares, & Chaparro Acuña, 2016).

Mancozeb es un fungicida que pertenece al grupo de los Etilen bis ditiocarbamatos. La agencia de protección ambiental de los Estados Unidos (EPA), describe que la toxicidad sistémica por vía oral es relativamente baja, y sus efectos son predominantemente dérmicos como enfermedades crónicas de la piel por exposición ocupacional (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos EPA, 1999).

Dado el contenido de Manganeseo (Mn) en este fungicida, se considera las posibilidades de su impacto fisiológico, ya descritos por la agencia de sustancia toxicas y registro de enfermedades. Dentro de estos efectos, se encuentran los neurológicos como el manganismo caracterizado por temblores, dificultad para caminar, espasmos musculares faciales, alucinaciones y agresividad; impacto a nivel respiratorio caracterizado por respuesta inflamatoria pulmonar y disminución de la capacidad funcional por inhalación; e impacto a nivel reproductivo como deterioro de la fertilidad e impotencia en el hombre. (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, 2016)

La exposición pre y post natal al Mancozeb y sus productos de degradación son importantes, y existe la posibilidad de efectos en el desarrollo cerebral infantil, manifestándose en disminución de algunos aspectos de la capacidad cognitiva (Williams M, 2012).

Por otro lado, Coetzee y otros realizaron la revisión de 36 artículos que midieran la exposición al Mn y con resultados neurológicos en niños entre los 0 y 18 años, y encontró que la evidencia es más consistente en estudios con disminución del coeficiente intelectual. Pese a la

evidencia del impacto negativo del Mn en niños, quedaron las necesidades de establecer los niveles seguros del Mn para fetos, lactante y niños, medición consistente para los biomarcadores, fuente de exposición y resultados neurológicos, a fin que los hallazgos sean comparables entre estudios. (Coetzee, y otros, 2016)

4. MARCO DE REFERENCIA

4.1. Plaguicidas

La Organización Mundial de la Salud [OMS] & La Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura [FAO], definen Plaguicida como “cualquier sustancia o mezcla de sustancias con ingredientes químicos o biológicos destinados a repeler, destruir o controlar cualquier plaga o a regular el crecimiento de las plantas” (Código Internacional de Conducta para la Gestión de Plaguicidas, 2014).

Por lo tanto, se puede definir plaguicidas como productos naturales o sintéticos que matan y/o repelen cualquier tipo de plaga perjudiciales para la salud animal o vegetal, usados especialmente en cultivos para garantizar la viabilidad de estos. Dentro de las plagas más comunes tenemos las bacterias, virus, hongos, plantas oportunistas, insectos y roedores.

En algunos casos, el contacto con plaguicidas ya sea por el uso inapropiado, accidental, o de manera delictiva u homicida, tiene como consecuencias las intoxicaciones, con síntomas que dependen de su composición química, cantidad y vía de absorción. Estos síntomas varían de leve a moderada intensidad como visión borrosa, vómitos, diarrea, dolores musculares, calambres, debilidad generalizada, salivación, dolor abdominal, ansiedad, dolor de cabeza, y síntomas en intoxicaciones severas como dificultad respiratoria, pérdida de la consciencia, convulsiones, coma y muerte. (Instituto Nacional de Salud, 2010)

4.1.1. Datos Históricos

Existen registros donde se describe el uso de cicuta y acónito como control de plagas en la civilización egipcia 1200 AC. En el 100 DC los romanos utilizarían el Eléboro para matar roedores, y en el 800 DC los chinos usaban el arsénico mezclándolo con agua para el control de insectos. En el siglo XVI se describe el uso de sustancias como la rotenona, el arsénico y el tabaco como control de insectos. En 1775 el químico Carl Scheele desarrolló el verde de París, un pigmento a base de arsénico utilizado para matar ratas, siendo hasta 1901 la primera ley estatal sobre pesticidas para prevenir el fraude sobre su venta, pues se exigía a los distribuidores muestra de los productos la estación de experimentación agrícola de la Universidad de California con la documentación describiendo el nombre de la marca, las libras en cada paquete, el nombre y dirección del fabricante, y el porcentaje de Verde de París. En 1910 y 1911 el congreso de los EE. UU. aprueba la ley federal sobre el etiquetado en los insecticidas y fungicidas, y en 1919 crean el Departamento de agricultura de California (CDA), cuya función principal era garantizar que los productos agrícolas cumplieran con las normas mínimas de calidad, negar o cancelar registro de pesticidas a un fabricante y el monitoreo para que los productos agrícolas estén libres de residuos de pesticidas. En 1970 los EE. UU. crea la agencia de protección ambiental (EPA), autoridad actual para el registro de plaguicidas. (California Department of Pesticide Regulation, 2017)

4.1.2. Tipos de plaguicidas

La Agencia de protección ambiental de Estados Unidos (EPA) clasifica los principales tipos de plaguicidas de la siguiente manera:

- Alguicidas

- Antimicrobianos
- Desinfectantes
- Fungicidas
- Herbicidas
- Insecticidas
- Rodenticidas
- Otros (Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos, 2020).

En este trabajo se describirá brevemente los fungicidas para contextualizar al Mancozeb, como una de las variables de investigación.

4.1.2.1. Fungicidas

Un fungicida es un plaguicida que controla enfermedades fúngicas inhibiendo o eliminando el hongo que causa la enfermedad (McGrath, 2004). En la tabla No 1 se describen los hongos más comunes.

Tabla 1. Hongos más comunes que afectan la papa andina

Plaga	Nombre científico
Tizón tardío, rancha, lancha	Phytophthora infestans
Alternariosis	Alternaria solani, Alternaria spp.

Rizoctoniasis	Rhizoctonia solani
Verruga	Synchytrium endobioticum
Roña, sarna pulverulenta	Spongospora subterranea
Pudrición seca	Fusarium spp.
Carbón de la papa	Tecaphora solani

Fuente: Adaptado de (Guía de identificación de plagas que afectan a la papa en la zona andina, 2011)

Según las Estadísticas de comercialización de plaguicidas Químicos de uso agrícola del 2016, publicado por el Instituto Colombiano Agropecuario (ICA) en el 2017, en Colombia se producen 17.482.640 kg y 16.679.965 Lts de fungicidas, representando el 77,25% y el 24,98% respectivos del total de los plaguicidas producidos, siendo superado por los herbicidas con una cuota del 52,28%. Las ventas fueron de 6.051.734 kg para un 34.1% del total de los pesticidas, y 9.877.761 lts representando un 17.24% en ventas de pesticidas en general, siendo superado por los herbicidas que representan un 38.12% y 63% respectivamente. Los tipos de fungicidas más comunes de acuerdo con su composición y función se describen en la Tabla 2, a fin de identificar a Mancozeb como fungicida orgánico de protección.

Tabla 2. Clasificación de los Fungicidas según la OMS

Grupos principales	Subgrupos	Ejemplos
<i>Fungicidas de Protección</i>		

Inorgánicos		Caldo bordelés, oxiclورو de cobre, azufre
Orgánicos	Ditiocarbamatos	Mancozeb, metiram, propineb, zineb
	Ftalimidas	Captafol, captán, folpet
	Dinitrocompuestos	Binapacril
	Compuestos organomercuriales	Fenilmercurio (acetato y cloruro)
	Compuestos de estaño orgánico	Fentín (acetato e hidroxido)
	Otros	Chinometionato, clorotalonil, diclofuonida, diclona, dicloran, dodina, direne, gliodín
<i>Fungicidas de erradicación (Quimioterápicos)</i>	Antibióticos	Blasticidina, ciclohexamida, casugamicina, estreptomina
	Morfolinas	Dodemorf, tridemorf
	Compuestos formilamínicos	Cloraniformetan, triforina
	Otros	Etirimol, dióxido de carboxina, benomilo, tiabendazol, metiltiofanato

Recuperado de (Consecuencias Sanitarias del empleo de plaguicidas en la agricultura, 1992)

4.1.2.1.1. *Mancozeb*

Es un fungicida que pertenece al grupo de los Etilen-bis-ditiocarbamatos utilizado en la prevención y tratamiento de una gran variedad de enfermedades que afectan a múltiples cultivos. Precedido por el fungicida Maneb (bisditiocarbamato de etileno y manganeso), en 1962 fue asociado con iones de zinc, dando origen al Mancozeb (Gullino, y otros, 2010).

Es ampliamente utilizado a nivel mundial, y solo en el 2016 en Colombia se produjeron 12.847.938 kg, representando de esta manera el 56,77% del total de Fungicidas a nivel nacional, con ventas de 2.413.158 kg, y 2.764.047 lts producidos y vendidos (Instituto Colombiano Agropecuario, ICA, 2017).

Mancozeb y los demás Etilen-bis-ditiocarbamatos se degradan en etilentiourea, siendo el principal metabolito toxico que persiste durante periodos de 5 a 10 semanas, el disulfuro de carbono como metabolito secundario, y el Mn siendo parte de su composición (Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura). La frecuencia de aplicación en zonas de altiplano es de 3 a 5 días, con una residualidad de 5 a 14 días (AgroSciences, 2014).

4.1.2.1.2. Toxicidad

Los ditiocarbamatos en ocasiones son confundidos por los médicos con los carbamatos (insecticidas inhibidores de la colinesterasa), los cuales tienen mecanismo de acción y sintomatología diferentes en caso de intoxicación (Tabla 3). Aunque son considerados de baja toxicidad aguda (Gutiérrez de Salazar, s.f.), estudios demuestran que la exposición subaguda y crónica al Mancozeb, sus moléculas de composición y metabolitos han demostrado efectos tóxicos sobre pequeños mamíferos y la salud humana, entre estos; la relación entre la exposición prenatal y afecciones respiratorias en niños (Mora, y otros, 2020), efectos neurotóxicos agudos

por disfunción mitocondrial (Domico L. M., Zeevalk, Bernard, & Cooper, 2006), toxicidad reproductiva masculina en ratones (Sardoo, Mandegary, Nabiuni, Mahani, & Amirheidari, 2018) habilidades cognitivas (Palzes, y otros, 2019) entre otros.

Tabla 3. Diferencias entre Carbamatos y Ditiocarbamatos

Carbamatos	Ditiocarbamatos
Utilización: <ul style="list-style-type: none"> • Insecticida 	Utilización: <ul style="list-style-type: none"> • Fungicida
Mecanismo de acción: <ul style="list-style-type: none"> • Inhibidor de la enzima colinesterasa 	Mecanismo de acción: <ul style="list-style-type: none"> • No conocido
Síntomas por intoxicación aguda: <ul style="list-style-type: none"> • Visión borrosa • Hiperemia conjuntival • Rinorrea • Broncorrea • Sialorrea • Ansiedad • Cólico abdominal • Incontinencia • Calambres • Mialgias • Debilidad • Parálisis 	Síntomas por intoxicación: <ul style="list-style-type: none"> • Envenenamientos sistémicos extremadamente raros • Irritación de la piel • Irritación ocular • Irritación de vías respiratorias

<ul style="list-style-type: none">• Convulsiones• Depresión respiratoria• Coma	
--	--

Recuperado de (Protocolo de vigilancia y control de Intoxicaciones por Plaguicidas, 2010)

El mecanismo de acción a nivel fisiológico es poco conocido, pero un estudio in vitro de células neuronales mesencefálicas determinó que Mancozeb y Maneb son tóxicos para las poblaciones de células neuronales dopaminérgicas y GABAérgicas en la exposición aguda, distinto al Etilentiouream que no mostro dicha toxicidad, pero si era potencializado por el Manganeso. Dichos fungicidas demostraron que tienen efectos sobre el metabolismo de la energía reduciendo los niveles de ATP intracelular, perturbando la función mitocondrial (Domico L. , Zeevalk, Bernard, & Cooper, 2006). No existen pruebas que confirmen los Etilén bis ditiocarbamatos en los fluidos corporales (Roberts & Reigart, 2013), pero sí su compuesto de degradación, la Etilentiourea, que puede sen analizado en muestras de orina (Mora, y otros, 2014). El Manganeso es un compuesto importante no solo del Mancozeb si no de los demás Etilen bis ditiocarbamatos, por lo tanto, se ha utilizado como biomarcador, y la detección de sus niveles en el organismo se pueden hacer en muestras de orina o sangre por medio de Espectrofotometría de absorción atómica (Laboratorio Lema-Bandín).

Un estudio realizado en la sabana de Bogotá y en Rionegro Antioquia, donde determinaron los niveles de exposición a fungicidas ditiocarbamatos y su relación con las condiciones de trabajo en el sector floricultor (Varona U., Córdoba S., & Hernández, 2011), describen la cuantificación de los niveles de Etilentiourea (ETU) en orina, metabolito principal del Mancozeb, por cromatografía líquida.

Los riesgos exposicionales del manganeso en cultivos, como componente importante del Mancozeb, que pueden ser por vía dérmica e inhalatoria al momento de utilizar el fungicida, y oral por disposición en suelos y contaminación de aguas, también se ha relacionado con trastornos en el neurodesarrollo (Till, y otros, 2019) (Mora, y otros, 2018).

Los niveles normales de manganeso son aproximadamente 4–15 µg/L en la sangre, 1–8 µg/L en la orina y 0.4–0.85 µg/L en el suero. La EPA ha establecido que la exposición a concentraciones de manganeso de 1 mg/L en el agua potable por hasta 10 días no causará efectos adversos en un niño. La OSHA ha establecido un límite de 5 mg/m³ de manganeso en el aire como promedio durante una jornada de 8 horas diarias. (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, 2016)

4.2. Neurodesarrollo

Los Trastornos del Neurodesarrollo (TND) son alteraciones de funciones que se asocian a la madurez del sistema nervioso central y que afectan habilidades para recibir, procesar, almacenar y responder a la información externa o interna (Ponce-Meza, 2017).

Se caracterizan por una variación en el crecimiento y desarrollo del cerebro, causando disfunción cognitiva, neurológica o psiquiátrica, identificándose 3 tipos:

- I. TND sindrómicos (hereditario)
- II. TND vinculados a una causa ambiental conocida
- III. TND sin una causa específica identificada (Artigas-Pallarés, Guitart, & Gabau-Vila, 2013).

El Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales 5° edición (DSM-V) clasifica el TND de la siguiente forma:

- Discapacidad intelectual
- Trastorno del espectro autista
- Trastorno de atención con hiperactividad
- Trastornos específicos del aprendizaje
- Trastorno de la comunicación
- Retraso global del desarrollo
- Discapacidad intelectual no específica
- Otros trastornos del neurodesarrollo

En el contexto del presente estudio, se describe el TND vinculado a causas ambientales y según el DSM-V los asociados a discapacidad intelectual y trastornos específicos del aprendizaje.

Teniendo en cuenta los TND vinculados a causas ambientales, los tóxicos con efectos adversos neurológicos, cognitivos y del comportamiento más comunes se describen en la tabla No 4.

Tabla 4. Neurotóxicos comunes

Tóxicos	Ejemplos
Metales pesados	Plomo, metilmercurio, arsénico, manganeso
Químicos industriales y solventes	Pesticidas organofosforados,

	organoclorados, bifenilos policlorados, alcohol etílico, tolueno
Contaminantes en el aire	Humo de tabaco ambiental
Metales	Cadmio, tributilestaño
Químicos industriales y solventes	Difenil éteres polibromados, Esteres de ftalato, bisfenol A, perfluoroquímicos, sulfato de perfluorooctano, tricloroetileno, Dioxinas

Recuperado de (Environmental Neurotoxicants and Developing Brain, 2011)

La forma como se explica las alteraciones del neurodesarrollo por tóxicos, puede describirlo la epigenética como "un fenotipo heredable estable que resulta de cambios en un cromosoma sin alteraciones en la secuencia de ADN (Berger, Kouzarides, Shiekhattar, & Shilatifard, 2009). Por tal motivo, muchos de los trastornos del neurodesarrollo están relacionado a anomalías epigenéticas (Tran & Miyake, 2017).

La exposición de tóxicos en el periodo pre y post natal puede no tener signos ni síntomas inicialmente, pero surgen cambios morfológicos y/o bioquímicos con manifestaciones durante el crecimiento o la madures, conocido como neurotoxicidad silenciosa (Costa, Aschner, Vitalone, Syversen, & Soldin, 2004), así como relacionó Gunier la proximidad residencial prenatal al uso de pesticidas agrícolas, en especial los neurotóxicos como los organofosforados y carbamatos, con la disminución de 2.2 puntos en el coeficiente intelectual de escala completa y 2.9 puntos en comprensión verbal en niños de 7 años (Gunier, Bradman, Harley, Kogut, & Eskenazi, 2017).

En modelos experimentales se ha comprobado que Mancozeb en combinación con Paracuat ejercen un efecto sinérgico por medio de transferencia placentaria, induciendo degeneración neuronal con efectos nocivos en la función cognitiva, aprendizaje y memoria en cachorros de rata (Li, He, Sun, & Li, 2016).

Como ya se ha nombrado previamente, el manganeso es uno de los compuestos del mancozeb, en un estudio prospectivo de cohorte Yu describe que los niveles elevados de manganeso en suero de cordón umbilical se asociaron con un desempeño deficiente en las tareas motoras gruesas, personales y sociales en niños de 1 año (Yu, y otros, 2016).

4.2.1. Capacidad Cognitiva

El funcionamiento intelectual se mide mediante prueba de inteligencia (IQ), y una vez alcanzado la edad escolar pueden ayudar a identificar aquellos con discapacidad intelectual, que como ya se describió, puede ser de origen hereditario o exposicional durante el embarazo, que afectan el desarrollo cerebral como infecciones, toxinas, trauma ambiental, deficiencias nutricionales, anomalías metabólicas o desconocidas (Piotrowski & Houpp, 2019).

La importancia de saber qué aspectos del neurodesarrollo han sido impactados por una injuria neurológica, es determinar cuantitativamente las capacidades de las habilidades cerebrales.

Dentro de estas, Benjamín Bloom considera 3 categorías del saber que son:

- a) Campos cognoscitivo
 - a. Conocimiento
 - b. Comprensión
 - c. Aplicación

- d. Análisis
 - e. Síntesis
 - f. Evaluación
- b) Campo psicomotriz
 - c) Campo afectivo (Taxonomía de los objetivos de la educación).

La capacidad cognitiva se puede determinar como la habilidad que tiene una persona para comprender, analizar y retener información. Se ha visto la necesidad de cuantificarla por medio de herramientas o métodos, entre estos, el Wechsler Intelligence Scale for Children o escala WISC para niños, siendo un instrumento clínico que mide los índices primarios de inteligencia, reflejando el funcionamiento intelectual en las áreas cognitivas sobre la comprensión verbal, visoespacial, razonamiento fluido, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento (Fundación CADAH).

Fue creada en 1949 por David Weschler, y la versión actual es la 5° edición publicada en el 2014. Evalúa la inteligencia en niños entre los 6 años y 0 mes hasta los 16 años y 11 meses, considerándose una de las herramientas más importantes para la evaluación de este constructo (Consejo General de la Psicología, 2015).

Se pueden encontrar otras herramientas para evaluar la capacidad cognitiva en niños y adultos. En la actualidad, existen centros especializados como Cognifit, empresa fundada en 1999 por el psicólogo Shlomo Breznitz, con su herramienta profesional, Batería de Evaluación Cognitiva General (CAB) de CogniFit, donde realizan evaluaciones cognitivas en áreas de razonamiento, atención, memoria, coordinación y percepción, por medio de tareas digitales

científicamente validadas. Esta prueba es totalmente digitalizada, se realiza on line con una duración aproximada de 30 a 40 minutos (CogniFit, s.f.).

5. METODOLOGÍA

La revisión sistemática resume todos los estudios disponibles y controlados de alta calidad, proporcionando un alto nivel de evidencia científica (Cochrane, s.f.). Dado las necesidades urgentes y emergentes para la toma de decisiones de una forma oportuna en la atención de la salud, surgen un enfoque simplificado para sintetizar evidencia rápidamente, como es las Revisiones rápidas o Rapid Review. (Konnyu, Kwok, Skidmore, & Moher, 2012)

Hasta el momento no existe un protocolo estándar, pero dado su experiencia y claridad, se escogió la revisión sistemática rápida descrita por Khangura en el programa de investigación Knowledge to Action, que, a diferencia de la Revisión sistemática tradicional detallada por Cochrane, varían en aspectos como el marco del tiempo, fuentes y búsquedas, detallados en la Tabla 5 (Khangura, Konnyu, Cushman, Grimshaw, & Moher, 2012).

Tabla 5. Comparación general de los enfoques entre la revisión rápida y la revisión sistemática

	Revisión rápida	Revisión sistemática
Marco de tiempo	≤ 5 semanas	6 meses a 2 años
Pregunta	Pregunta especificada a priori (puede incluir PICOS generales)	A menudo una pregunta clínica enfocada (PICOS enfocados)

Fuentes y búsquedas	Las fuentes pueden ser limitadas pero las fuentes / estrategias se hacen explícitas	Fuentes completas buscadas y estrategias explícitas
Selección	Basado en criterios; aplicado uniformemente	Basado en criterios
Evaluación	Riguroso; evaluación crítica (solo SR)	Riguroso; valoración crítica
Síntesis	Resumen descriptivo / categorización de los datos.	Resumen cualitativo +/- metaanálisis
Inferencias	Interpretación limitada / cautelosa de los hallazgos	Basado en la evidencia

Tomado de (Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach, 2012)

La revisión sistemática rápida de literatura consta de 8 pasos que se describen a continuación:

Paso 1. Necesidad de valoración

Paso 2. Desarrollo y refinamiento de preguntas

Paso 3. Desarrollo y aprobación de propuestas

Paso 4. Búsqueda sistemática de literatura

Paso 5. Selección y selección de estudios

Paso 6. Síntesis narrativa de los estudios incluidos

Paso 7. Informe de producción

Paso 8. Seguimiento continuo y diálogo con usuarios del conocimiento (Khangura, Konnyu, Cushman, Grimshaw, & Moher, 2012).

Paso 1. Necesidad de valoración: Teniendo en cuenta el proyecto principal correspondiente a un estudio de corte transversal de tipo observacional analítico, que está realizando la Universidad EAN y la Universidad Nacional de Colombia sobre la relación entre la exposición pre y posnatal a plaguicidas con la alteración de la capacidad cognitiva global de la población infantil entre 7 y 10 años en la localidad de Sumapaz, uno de los plaguicidas más utilizados en esta región y el mundo es el fungicida Mancozeb, y como producto de investigación, se vio la necesidad de resolver por medio de una revisión rápida de literatura.

Paso 2. Desarrollo y refinamiento de preguntas: En conjunto con el director del proyecto ya descrito, se determinó la pregunta por medio de la estrategia PICOT (Paciente o población, Intervención, Comparación, Outcome o resultados y Tiempo). La población serán acorde al contexto de la investigación principal en edades entre los 7 y 10 años. No existe intervención por tal motivo se tomará la exposición o no exposición en estudios observacionales. La comparación es entre expuestos y no expuestos al fungicida, el Resultado (Outcome) es la alteración de la capacidad cognitiva y el Tiempo son los estudios encontrados desde Enero del 2005 hasta Agosto del 2020. Como resultados se obtiene la pregunta ¿Cuál es la relación entre la exposición pre y post natal al fungicida Mancozeb, metabolitos y moléculas similares, y las alteraciones cognitivas en escolares a partir de la evidencia científica en los últimos 15 años?

Teniendo en cuenta que la exposición requiere una medición que garantice la exposición pre y posnatal, surge la siguiente pregunta: ¿Qué marcadores y biomarcadores existen para determinar exposición aguda y crónica a dicho toxico?

Paso 3. Desarrollo y aprobación de propuesta: Teniéndose en cuenta la estrategia de búsqueda sobre el resultado al aplicar la estrategia PICOT, como primera medida se determinaron las variables, luego los descriptores DeCS y, por último, sus similitudes MeSH (Group, 2018).

Las variables, sinónimos y relacionados determinados fueron los siguientes:

- Escolar
 - Niño
- Materna
 - Embarazo
- Mancozeb
 - Fungicida
 - Maneb
 - Zineb
 - Manganeso
 - Etilentiourea
 - Etilén bis ditiocarbamato
- Capacidad cognitiva
 - Neurodesarrollo

Luego al realizarse la búsqueda de los descriptores DeCS por cada variable, se obtuvieron los descritos en la Tabla 6.

Tabla 6. Descriptores DeCS según variables

Variable	Descriptores DeCS
Escolar	Child, Preschool Child Development Underachievement Wechsler Scales Academic Failure Academic Performance
Mancozeb Fungicida Maneb Zineb Manganeso	Sin resultados Fungicides, Industrial Maneb Zineb Maneb Manganeso Manganese Compounds Manganese Poisoning
Etilentiourea	Ethylentiourea
Materna	Maternal Exposure

Embarazo	Pregnancy
Prenatal	Prenatal Exposure Delayed Effects
Postnatal	Sin Resultados
Capacidad Cognitiva	Sin resultados
Neurodesarrollo	Neurodevelopmental Disorders

(DeCS - Descriptores en Ciencias de la Salud, 2020)

Los términos MeSH obtenidos se describen en la Tabla 7. Algunas variables sin resultados en los Descriptores DeCS, fueron incluidos en el proceso de búsqueda de términos MeSH, como “Mancozeb”, “Ethylenethiourea” e “Intellectual Disability” dado la prevalencia bibliográfica que soporta el Marco teórico, obteniéndose resultados importantes. Del mismo modo se incluyeron como descriptores DeCS y términos MeSH palabras como “Maneb” y “Zineb” al ser moléculas pertenecientes a los Ditiocarbamatos, que, a diferencia de Mancozeb, varían en la presencia o ausencia de los elementos Zinc y/o Manganeso. Obtenido los términos MeSH, se procedió a verificar si algunos solo hacen parte de la base de datos molecular PubChem, y por lo tanto no aportarían resultados en la base de datos de literaturas e investigaciones, asimismo se eliminaron algunos duplicados y se descartó “((1,2-ethanediybis (carbamodithioato))(2-))”.

Tabla 7. Términos MeSH en PubMed según descriptores DeCS

Descriptores DeCS	Términos MeSH
Child, Preschool	Children, Preschool

Child Development	Child Development Deviations Development Disorder, Child
Underachievement	Underachievements
Wechsler Scales	Intelligence Scales, Wechsler
Academic Failure	Academic Failures
Academic Performance	Academic Performances
Mancozeb	Ethylenebisdithiocarbamate manganese-zinc
Fungicides, Industrial	Industrial Fungicides
Maneb	Manganese, ((1,2-ethanediylbis(carbamodithioato))(2-))-
Zineb	Zinc Ethylenebis(dithiocarbamate)
Maneb	Manganese, ((1,2-ethanediylbis(carbamodithioato))(2-))- Ethylenebis(dithiocarbamates)
Manganese	Manganese ethylene-bis-dithiocarbamate Nervous System Poisoning, Manganese
Manganese Compounds	Compounds, Manganese
Manganese Poisoning	Poisoning, Manganese Neurotoxicity Syndrome, Manganese
Ethylenethiourea	Ethylenethiourea Imidazolidinethione

Maternal Exposure	Exposure, Maternal
Pregnancy	Pregnancy Gestation
Prenatal Exposure Delayed Effects	Delayed Effects, Prenatal Exposure
Neurodevelopmental Disorders	Disorder, Neurodevelopmental Mental Disorders Diagnosed in Childhood
Cognitive	Dysfunction, Cognitive Cognitive Impairments, Mild Functions, Cognitive Disabilities, Learning Academic Disabilities, Developmental

Inicialmente se utilizó el operador booleano “OR” para los sinónimos o similitudes de los descriptores de una variable, y el operador booleano “AND” entre los distintos descriptores. Después de múltiples combinaciones entre 2, 3 y 4 terminos Mesh, se decidió realizar combinaciones con solo 2 variables, utilizando el operador “AND”, dado los resultados tan limitados con 3 o más términos. De este modo se obtuvieron y utilizaron las siguientes combinaciones:

Mancozeb AND Neurodevelopment, Maneb AND Neurodevelopment, Zineb AND Neurodevelopment, Manganese AND Neurodevelopment, Ethylenethiourea AND Neurodevelopment, Ethylenebis(dithiocarbamates) AND Neurodevelopment, Mancozeb AND Dysfunction, Cognitive, Maneb AND Dysfunction, Cognitive, Zineb AND Dysfunction, Cognitive, Manganese AND Dysfunction, Cognitive, Ethylenethiourea AND Dysfunction, Cognitive, Ethylenebis(dithiocarbamates) AND Dysfunction, Cognitive, Mancozeb AND Exposure, Maternal, Maneb AND Exposure, Maternal, Zineb AND Exposure, Maternal, Manganese AND Exposure, Maternal, Ethylenethiourea AND Exposure, Maternal, Ethylenebis(dithiocarbamates) AND Exposure, Maternal.

Paso 4. Búsqueda sistemática de literatura: Estas combinaciones se ingresaron a la base de datos PubMed, incluyéndose artículos originales en idioma inglés, evaluación pre y posnatal a Mancozeb, Zineb, Maneb, Etilen tiourea o Manganese (Mn) a través de un biomarcador o muestra ambiental de exposición, población de estudio entre los 7 y 10 años, estudio del neurodesarrollo tipo alteraciones del coeficiente intelectual, cognitivos y/o memoria.

Se excluyeron revisiones de literatura y resumen de simposios, comentarios, revisiones narrativas, conferencias, estudios en animales, así como estudios cuya variable independiente a analizar fuese alteraciones del neurodesarrollo tipo trastornos del comportamiento, trastornos motores, enfermedades como TDHA, autismo u otras patologías con trastornos neurocognitivos mayores. También se excluyeron estudios donde no hubiese garantía de exposición pre ni posnatal y población por fuera del rango de edad.

Teniendo en cuenta que la variable independiente “Exposición pre y posnatal al mancozeb”, se refiere a la exposición durante el embarazo y los primeros días después del nacimiento, y la

variable dependiente “Capacidad cognitiva”, que, en contexto de la investigación principal, la población a investigar es en niños de 7 a 10 años, se consideró que los tipos de investigaciones y artículos que aplican para nuestra revisión son los estudios longitudinales de cohorte.

En el caso de los estudios de casos y controles, y transversales, aplican si dentro de los criterios de inclusión en la población de estudio esté documentado el riesgo exposicional pre y postnatal, de igual forma se describen como refuerzo al efecto de nuestra variable independiente sobre la dependiente.

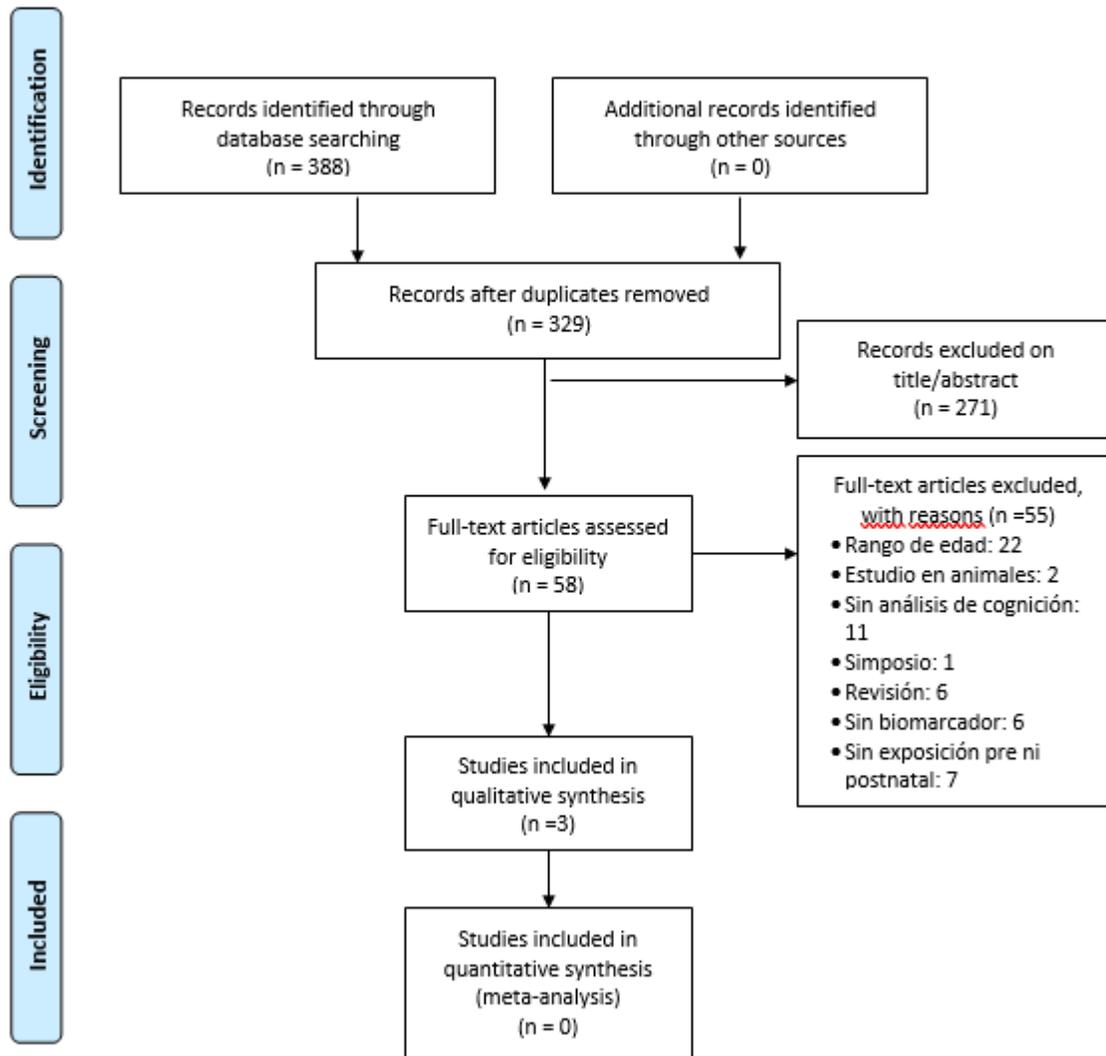
6. RESULTADOS

Paso 5. Detección y selección de estudios recuperados: La búsqueda arrojó un total 388 artículos, posteriormente se aplicaron los filtros según el algoritmo Prisma (Grafico 1), se eliminaron duplicados obteniéndose 329 artículos. Luego se realizó el primer filtro por análisis del título y abstrac obteniéndose 58 artículos. Por último, a través del filtro Full Text y se seleccionaron 3 artículos que cumplían con los criterios de inclusión.

Gráfico 1. Gráfico Prisma para los resultados (Rapid Review)



PRISMA 2009 Flow Diagram



De los 3 artículos seleccionados (Tabla 8), 2 estudios tuvieron un diseño epidemiológico de cohorte longitudinal y 1 de tipo transversales. Los biomarcadores analizados fueron: Mn en cabello como exposición aguda, Mn en dientes temporales como exposición pre y postnatal, y niveles de Mn en agua de consumo humano.

Los niveles encontrados para Mn en sangre y Mn del cabello $10,06 \pm 1,30 \mu\text{g/L}$ y $360,22 \pm 2,17 \text{ ng/g}$, W-Mn fue de $0,20 \text{ mg/L}$ (rango 0,001 a 6,6). No hubo medición de Etilentiourea. Un

estudio fue por exposición a fungicidas, los otros fueron por contaminación en agua de pozos profundos y ambiental por uso industrial.

Los instrumentos para evaluar la cognición utilizados fueron La Escala de inteligencia de Wechsler para niños o WISC-IV, la Escala de matrices de color progresivas de Raven, PCM. La relación del Mn con alteración de la función cognitiva se presentó en 2 estudios de tipo transversal, en Ecuador y EE. UU. Un solo estudio no presento impacto en la cognición.

Paso 6. Síntesis narrativas de los estudios incluidos: En la Tabla no. 8 se encuentra información de los estudios seleccionados y la conclusión respecto a la relación entre las dos variables analizadas.

Tabla 8. Resumen de los artículos incluidos

Autor	Diseño / Fuente de contaminación	Edad / Muestra	Biomarcador	Prueba cognitiva	Conclusión
(Haynes, y otros, 2018)	Transversal / Contaminación en aire por industria de Mn (Exposición Medio ambiental)	7 a 9 años / 106	Mn en sangre y cabello	Escala de Inteligencia Wechsler para Niños-IV (WISC-IV)	Aumento de Mn en cabello se relaciona con disminución de coeficiente intelectual escala completa, velocidad de procesamiento y memoria de trabajo.

(Moshfiquir Rahman, y otros, 2017)	Cohorte longitudinal prospectivo / Agua de pozos profundos con alto contenido de Mn (Exposición Medio ambiental)	10 años / 1265	Mn en agua potable	Escala de Inteligencia Wechsler para Niños (WISC-IV) y Cuestionario de Fortalezas y Dificultades (SDQ)	No hubo evidencia clara de deterioro de las habilidades cognitivas por la exposición de niveles altos de Mn en el agua potable, pero si con problemas de conducta informada por los padres
(Mora, y otros, 2015)	Cohorte longitudinal prospectivo / exposición ambiental a fungicidas que contienen Mn mancozeb y Maneb (Exposición Medio ambiental)	7 a 10,5 años / 248	Mn en diente	<ul style="list-style-type: none"> -Wechsler Intelligence Scale for Children, cuarta edición (WISC-IV) -Escala de calificación para padres y maestros del Sistema de evaluación de la conducta para niños, 2da edición (BASC-2). -Trastorno por déficit de atención e hiperactividad de Conners (TDAH) / -Escala (CADS). -Prueba de rendimiento continuo II de Conners, versión 5 (CPT-II). -Autoinforme de Personalidad BASC-2, versión infantil. 	Mn pre y posnatal asociados con a problemas de internalización, externalización e hiperactividad en niños y niñas a los 7 y 10.5 años. Mn alto y mejor capacidad de memoria a los 9 y 10.5 años, mejores resultados cognitivos y motores a los 7 y 10.5 años en niños, Mn prenatal se con peores resultados de memoria visoespacial a los 9 años y peores puntuaciones cognitivas a los 7 y 10.5 años con niveles más altos de plomo.

7. DISCUSIÓN

El presente estudio es una revisión rápida de literatura respecto a trastornos de la cognición en niños entre los 7 y 10 años por exposición pre y postnatal a mancozeb y sus derivados, en los últimos 15 años, con la finalidad de aportar al estudio que está realizando la Universidad EAN y la Universidad Nacional de Colombia sobre la relación entre la exposición pre y posnatal a plaguicidas con la alteración de la capacidad cognitiva global de la población infantil del mismo grupo etario en la localidad de Sumapaz.

Son 3 los artículos encontrados como exposición medio ambiental que cumplen con los criterios de inclusión de la investigación principal, dando un resultado sin relevancia estadística significativa. Ahora, teniendo en cuenta nuestras 2 variables, la exposición al mancozeb y el trastorno de la cognición, mancozeb no solo implica la exposición al principio activo, el Etilen bis ditiocarbamato, y su biomarcador la etilentiourea, sino al Manganeso en su composición que puede elevar los niveles fisiológicos ante la exposición del fungicida descrito por (Mora, y otros, 2018). Los trastornos cognitivos hacen parte de las alteraciones del neurodesarrollo, por lo tanto, dentro de los criterios de inclusión se encuentra la exposición al Mn independientemente de la fuente de contaminación, y otros fungicidas que contienen Etilen bis ditiocarbamato como el Maneb y zineb. Dicha aclaración es con el objetivo de sustentar que los hallazgos solo incluyan Mn por otras fuentes de contaminación, y al tener resultados estadísticamente insignificantes, se decidió relacionar los estudios excluidos (**Anexo A**), pues poseen información relevante respecto a otros trastornos del neurodesarrollo.

En ese orden de ideas, son dos los estudios incluidos donde se evidencia la exposición pre y posnatal, un estudio cohorte longitudinal cuyo biomarcador fue tomado pre y posnatalmente, y

uno transversal sin biomarcador pre ni postnatal, pero se puede tomar como garantía la exposición continua durante e inmediatamente después del embarazo como criterio de inclusión. Estos dos estudios describen un impacto en la cognición mediante la Escala de Inteligencia Wechsler para Niños-IV (WISC-IV). Haynes y otros lo describen como un impacto negativo en el coeficiente intelectual en escolares de 7 a 9 años (Haynes, y otros, 2018), mientras que Mora encuentra peores resultados de memoria visuoespacial a los 9 años y peores puntuaciones cognitivas a los 7 y 10,5 años. Como el cerebro infantil se encuentra en continuo desarrollo, otras investigaciones evidencian el impacto en la cognición pese a no haber análisis de la exposición estricta pre ni postnatal, o analizan la cognición en otros rangos de edad. Estos resultados concuerdan con los hallazgos realizados por Coetze en una revisión de literatura donde describen que los niveles más altos de Mn en cabello se asociaron con puntajes más bajos del coeficiente intelectual (Coetzee, y otros, 2016).

En relación con la Etilentuoreia, existe evidencia del impacto en el neurodesarrollo como puntuaciones socioemocionales más bajas en niñas de 1 año (Mora, y otros, 2018) y peores habilidades de aprendizaje verbal en niños de 6 a 9 años (van Wendel de Joode B. , y otros, 2016). Pero la evidencia fue mayor en el impacto del Mn con exposición pre y postnatal en diferentes grupos etarios con alteraciones de la función cognitiva como en menor puntuación del lenguaje (Muñoz-Rocha, y otros, 2018), puntuaciones más bajas de desarrollo neurológico general (Claus Henn, y otros, 2017), disminución del índice de desarrollo mental y desarrollo neurológico total en niñas de 6 y 12 meses de edad (Gunier, y otros, 2015). De igual forma se encontraron hallazgos en el impacto del Mn durante la niñez sin biomarcadores pre ni postnatal, como menor rendimiento perceptivo al año de edad (Freire, y otros, 2018), bajo rendimiento en la prueba de inteligencia general en niños sin edad específica (Betancourt, Tapia, & Méndez,

2015), disminución en las puntuaciones de inteligencia, organización visuoespacial y Digit Span en menores de 7 a 12 años (Carvalho, y otros, 2014), rendimiento cognitivo más deficiente, especialmente en el dominio verbal (Menezes-Filho JA, 2011), y puntuaciones de CI más bajas en niños de 6 a 13 años (Bouchard, y otros, 2011).

El estudio incluido sin evidencia de impacto en la cognición lo describe (Moshfiqur Rahman, y otros, 2017). Aunque determinó los niveles altos del manganeso en agua, no hubo un biomarcador específico pre ni postnatal, pero relacionó el impacto en otro aspecto del neurodesarrollo como la conducta. Por otro lado, algunos estudios sin correlación entre la exposición y el neurodesarrollo se pueden considerar como análisis en edades tempranas, con la posibilidad de pasar desapercibido ciertas alteraciones (Soler-Blasco R, y otros, 2020) (Kordas, y otros, 2015). Shah tampoco encontró relación entre el Mn y las alteraciones del neurodesarrollo, pero la exposición incluye otros metales, generando así, probablemente un sesgo (Shah, y otros, 2020). Dicha exposición puede ser irrelevante al ser contaminación ambiental por industrialización y urbanización rápida, así como lo describe Ode en sus resultados sin correlación alguna por concentraciones Mn en suero materno (media de 2.9 µg/L, mediana de 2.7 µg/L), y en suero de cordón umbilical (media de 4.5 µg/L y mediana de 4.1), concluyendo que los niveles pudieron ser muy bajas para producir efectos en el desarrollo cerebral, así como la exposición poco significativa de la población en estudio. (Ode, y otros, 2015)

Como ya se había nombrado, no solo se describirían los trastornos de la cognición si no algunas alteraciones en el neurodesarrollo hallados en los estudios excluidos, que de igual manera pueden darse ante la exposición pre y postnatal, y durante la infancia, e implican alteraciones como puntuaciones socioemocionales más bajas en menores de un año (Mora, y otros, 2018), desempeño deficiente en tareas motoras gruesas, personales y sociales (Yu, y otros,

2016), Mn postnatal y menor Índice de Desarrollo Psicomotor a los 6 meses de edad (Gunier, y otros, 2015), concentración de Mn en agua de pozos privados y prevalencia de hitos tardíos y pérdida auditiva en los niños entre los 0 y 35 meses de edad (Langley, y otros, 2015), y mayores niveles de Mn en cordón umbilical con bajas puntuaciones en la Escala de Evaluación del Comportamiento Neonatal (tono activo, tono pasivo y reflejos primarios) a los 3 días de nacido (Yu, Zhang, Yan, & Shen, 2014).

Teniendo claro la evidencia que sustenta el impacto neurológico desde el punto de vista clínico, tenemos a favor de nuestra hipótesis algunos estudios imagenológicos a nivel cerebral, como los hallazgos encontrados en resonancia magnética funcional (fMRI) en estado de reposo, logrando evidenciar reducción en de la conectividad funcional intrínseca de las áreas del cerebro involucradas en el procesamiento y la regulación de las emociones con exposición prenatal al manganeso (de Water, y otros, 2018). Otro estudio, la Morfometría de superficie 3D en 3 estructuras de los ganglios basales (el caudado, el putamen y el globo pálido) demostró tendencias al agrandamiento en el putamen y globo pálido, correlacionado con el rendimiento motor reducido ante exposición de Mn en agua potable (Lao, y otros, 2017). Estos estudios pueden ser una gran alternativa en futuras investigaciones para analizarlos en conjunto con niveles de Etilentiourea, pero existe las limitaciones de disponibilidad y costo.

Por otra parte, existen otros aspectos a destacar por riesgo de sesgo en los resultados de los estudios de interés, y que se trae a discusión por ser información relevante ante próximos análisis. Estos aspectos son covariables que podrían reducir o aumentar el impacto de la variable dependiente, y existen autores que los han identificado. Como ya se había nombrado, muchos estudios tienen distinta fuente de exposición al Mn fuera de los fungicidas, así como la minería, plantas de producción o aleación y contaminación ambiental, por lo tanto, existirán otros metales

que pueden estar presente con el Mn y producir un efecto sinérgico. Un ejemplo es la presencia de plomo en el caso de estudios con exposición al Mn en fuentes de contaminación minera, aumentando el impacto negativo en el desarrollo cognitiv (Claus Henn, y otros, 2018) o (Menezes-Filho, y otros, 2018) (Horton, y otros, 2018) (Rodrigues, y otros, 2016) (Claus Henn, y otros, 2012) (Kim, y otros, 2009), o la presencia de Selenio que actuaría como protector en el neurodesarrollo (Yang, y otros, 2014). También existen variables fisiológicas que pueden alterar los resultados de exposición como la anemia y deficiencia de hierro materna. Kupsco concluye que hay modificación del impacto del Mn sobre el desarrollo neurológico del niño (Kupsco, y otros, 2020), así como Gunier y otros quienes especifican el impacto, no solo del índice de desarrollo mental, si no del índice de desarrollo motor, igualmente asociado a anemia materna y a exposición al Mn (Gunier, y otros, 2015). Otra variable de suma importancia es la variabilidad genética, aun poco conocida, hallándose asociaciones entre la exposición al Mn y la neuroconducta en niños con distintas diferencias en las fuerzas de asociación y direcciones entre niñas y niños, y entre niños con diferentes genotipos para los polimorfismos en los genes transportadores de Mn (Broberg, y otros, 2019) (Wahlberg, y otros, 2018). E incluso solo con mayor calidad en la interacción de los cuidadores en los niños puede disminuirlos o mitigar el impacto (Till, y otros, 2019), por el contrario, la depresión en maternas puede aumentar el efecto del Mn (Muñoz-Rocha, y otros, 2018).

Es de vital importancia definir la calidad del biomarcador, pues puede ingerir significativamente en los resultados de un estudio, dado la necesidad de información real y precisa de los niveles del toxico en un momento determinado, y la facilidad en el acceso a este. Los más utilizados fueron los niveles de Etilentiourea en orina, Mn en sangre materna, cordón umbilical, sangre del recién nacido, Mn en uñas, cabello y dentina, así como las muestras

biológicas de Mn en agua, aire y polvo. La Etilentiourea (ETU) es el marcador del principio activo de los Etilen bis ditiocarbamatos, y por su contenido de Manganeseo (Mn), se utiliza como biomarcador. Mora y otros demostraron que en presencia de ETU, los niveles de Mn eran elevado en mujeres embarazadas que vivían cerca de plantaciones con fumigaciones del fungicida, y oscilaban en sangre y cabello entre 8,9 y 56,3 $\mu\text{g/L}$ y de 0,05 a 53,3 $\mu\text{g/g}$ respectivamente (Mora, y otros, 2014), cuando se ha determinado que los niveles seguros de Mn en sangre están entre 4 y 15 $\mu\text{g/L}$, de 1 a 8 $\mu\text{g/L}$ en la orina y de 0.4 a 0.85 $\mu\text{g/L}$ en suero (Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades, 2016), y el umbral de seguridad del Mn en suero de cordón umbilical aparece por debajo de 5.0 $\mu\text{g/L}$, basado en el neurodesarrollo neonatal (Yu, Zhang, Yan, & Shen, 2014). Tanto los estudios incluidos como excluidos determinaron niveles de Mn en sangre, algunos durante la gestación y otros en cordón umbilical, pero (Rodrigues, y otros, 2015) determinaron que el Mn medido en sangre de cordón umbilical solo reflejaría el último trimestre, pues el Mn en sangre total es de entre 13 y 74 días, y podrían variar por mecanismo como el transporte activo a través de la barrera hematoencefálica y la transferencia feto placentaria (Yoon, y otros, 2011). Otros biomarcadores como Mn en cabello y uñas se consideran información de exposición de mediano plazo teniendo en cuenta el recambio continuo, pues la tasa de crecimiento normal es de 3 mm/mes para las uñas de las manos y de 1 mm/mes para las uñas de los pies (Cabeza Martínez, Leis Dosil, & Suárez Fernández, 2006), y del cabello es de unos 0.35 mm diarios (Pedragosa Jové). Aun así se considera que la uña del pie infantil parece ser un mejor biomarcador de la exposición al Mn en el útero, ya que aumentó proporcionalmente con la dosis materna (Rodrigues, y otros, 2015). La ETU en orina materna se podría tomar como un biomarcador confiable, no hay estudios que determinen su paso a través de la placenta, pero implica realizar exclusivamente estudios de

cohortes longitudinales con sus respectivos seguimientos para determinar alteraciones de la salud a largo plazo, obviamente es mayor implicación monetaria. Se puede decir que el mejor biomarcador es el Mn en dentina de dientes temporales, pues no implica el seguimiento en largos periodos de tiempos que conllevaría la metodología anteriormente descrita, y así se obtienen datos retrospectivos confiables de exposición. Las mediciones de Mn en dentina brindan información retrospectiva de los niveles de Mn en el feto en desarrollo, cerca del momento del nacimiento, estimando la cantidad acumulada de Mn, y reduciendo la necesidad de recopilación prospectiva de biomarcadores y seguimientos prolongados para obtener efectos sobre la salud (Arora, y otros, 2012). Los marcadores biológicos deben realizarse junto con los biomarcadores, dado la necesidad de conocer los neurotóxicos en el organismo cuantificablemente. Estos análisis concuerdan con el estudio realizado por Coetzee al concluir que el biomarcador más óptimo se encuentra entre el Mn en cabello y dentina, describiendo sus beneficios y desventajas (Coetzee, y otros, 2016).

Las limitaciones de la investigación generaron un impacto importante en nuestros resultados. Por un lado, dado la heterogeneidad en las metodologías de medición, no se pudo realizar un metaanálisis, por lo tanto, solo se presentó una narrativa. Es importante aclarar que la búsqueda solo se realizó en Pubmed dado que es el principal buscador en medicina. Otra limitación son los estudios que no definieron claramente la concentración exacta de exposición al fungicida que se asocia con un resultado adverso para la salud. Por último, no se incluyen artículos sin información exacta sobre la exposición pre y posnatal a Mancozeb, o cualquiera de sus metabolitos y compuestos.

8. CONCLUSIONES

- Mancozeb es uno de los plaguicidas más utilizados a nivel regional, y considerablemente conocido en otras partes del mundo. Los resultados de sus efectos a la exposición están siendo analizados en las últimas décadas, dado la sutileza de sus manifestaciones clínicas que pueden pasar desapercibido ante la comunidad científica, en especial en edades tempranas.
- Los estudios de campo en el efecto de mancozeb, sus componentes y metabolitos son escasos y limitados, impactando la posibilidad de emitir resultados por medio de un metaanálisis.
- La revisión sistemática rápida o Rapid Review contextualiza los logros científicos, que sirven de base para la investigación de campo, lográndose en menor tiempo y conservando la calidad de los resultados.
- La Etilentiourea como producto de degradación y biomarcador del Mancozeb, está relacionado, no solo con trastornos cognitivos, si no con otros trastornos en el neurodesarrollo.
- El Manganeso como componente importante de Mancozeb y demás fungicidas Etilen bis ditiocarbamatos, también posee evidencia importante del impacto en la cognición y demás componentes del neurodesarrollo.
- Dentro de los biomarcadores más confiables tenemos la Etilentiourea en muestras de orina y los niveles de Mn en dentina, cabello y uñas. El diseño epidemiológico

determinaría que tipo de biomarcador, que, en el caso de estudios de cohorte longitudinal prospectivo, la necesidad de la exposición pre y postnatal y el impacto en la infancia se pueden determinar por medio de niveles de ETU en orina materna, y el Mn en cabello y uñas. Para los prospectivo, el Mn en dentina sería una excelente opción.

- Los estudios como la Resonancia Magnética Funcional (fMRI) y la Morfometría de superficie 3D en ganglios basales, pueden considerarse a futuro un esfuerzo importante para la comunidad científica a fin de relacionar cambios, no solo con el biomarcador Mn si no con los niveles de ETU.
- Es importante profundizar los mecanismos del fungicida en el neurodesarrollo en estudios posteriores, entre estos la afección tiroidea, dado la evidencia que existe entre plaguicidas y la glándula tiroides, y el hipotiroidismo neonatal en alteraciones del neurodesarrollo.
- Se sugiere la importancia de investigaciones a fin de determinar el conocimiento de las medidas necesarias, entre estas, las recomendadas por el fabricante del fungicida, en población vulnerable, y la implementación de políticas en Salud Publica para disminuir exposición.

9. REFERENCIAS

- Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos EPA. (1999). Reconocimiento y Manejo de envenenamientos por Pesticidas. 152-171.
- Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades. (2016). *ATSDR en Español*. Obtenido de https://www.atsdr.cdc.gov/es/phs/es_phs151.html
- AgroSciences, D. (04 de 12 de 2014). Ficha técnica Dithane FMB, fungicida.
- Alza Camacho, W., García Colmenares, J., & Chaparro Acuña, S. (2016). Estimación del riesgo de contaminación de fuentes hídricas de pesticidas (Mancozeb y Carbofuran) en Ventaquemada, Boyacá - Colombia. *Acta Agronómica*, 65(4), 368-374. Obtenido de <http://dx.doi.org/10.15446/acag.v65n4.50325>
- Arora, M., Bradman, A., Austin, C., Vedar, M., Holland, N., Eskenazi, B., & Smith, D. (Mayo de 2012). Determining Fetal Manganese Exposure from Mantle Dentine of Deciduous Teeth. *Environ. Sci. Technol.*, 46(9), 5118–5125. doi:10.1021/es203569f
- Artigas-Pallarés, J., Guitart, M., & Gabau-Vila, E. (2013). Bases genéticas de los trastornos del neurodesarrollo. *Revista de Neurología*, S23-34. Obtenido de https://www.researchgate.net/profile/Josep_Artigas4/publication/235750174_The_genetic_bases_of_neurodevelopmental_disorders/links/5c702c31a6fdcc4715941254/The-genetic-bases-of-neurodevelopmental-disorders.pdf
- Banhela, N., Naidoo, P., & Naidoo, S. (05 de 2020). Association between pesticide exposure and paraoxonase-1 (PON1) polymorphisms, and neurobehavioural outcomes in children: a systematic review. *Systematic Reviews*(109). doi:10.1186/s13643-020-01330-9
- Berger, S., Kouzarides, T., Shiekhattar, R., & Shilatifard, A. (1 de Abril de 2009). An operational definition of epigenetics. *Genes & Development*, 23, 781-783. doi:10.1101/gad.1787609
- Betancourt, Ó., Tapia, M., & Méndez, I. (2015). Decline of General Intelligence in Children Exposed to Manganese from Mining Contamination in Puyango River Basin; Southern Ecuador. *Ecohealth*, 453-60.
- Bloom, B. S. (s.f.). *Taxonomía de los objetivos de la educación* (Décima ed.). (M. P. Rivas, Trad.) Argentina: El ateneo. Obtenido de https://issuu.com/pedagogiayeducacion/docs/taxonom__a_de_los_objetivos_de_la_e
- Bouchard, M., Sauvé, S., Barbeau, B., Legrand, M., Brodeur, M.-È., Bouffard, T., . . . Mergler, D. (Enero de 2011). Intellectual Impairment in School-Age Children Exposed to Manganese from Drinking Water. *Environmental Health Perspectives*, 119(1), 138-143. doi:10.1289 / ehp.1002321

- Broberg, K., Taj, T., Guazzetti, S., Peli, M., Cagna, G., Pineda, D., . . . Wahlberg, K. (Septiembre de 2019). Manganese transporter genetics and sex modify the association between environmental manganese exposure and neurobehavioral outcomes in children. *Environment International*, 130. doi:10.1016/j.envint.2019.104908
- Broberg, K., Taj, T., Guazzetti, S., Peli, M., Cagna, G., Pineda, D., . . . Wahlberg, K. (2019). Manganese transporter genetics and sex modify the association between environmental manganese exposure and neurobehavioral outcomes in children. *Environment International*, 130. doi:10.1016/j.envint.2019.104908
- Cabeza Martínez, R., Leis Dosil, V., & Suárez Fernández, R. (Noviembre de 2006). Uñas y enfermedades sistémicas. *Piel*, 430-434. doi:10.1016/S0213-9251(06)72531-X
- California Department of Pesticide Regulation. (2017). Una breve historia de la reglamentación de pesticidas.
- Carvalho, C., Menezes-Filho, J., de Matos, V., Bessa, J., Coelho-Santos, J., Viana, G., . . . Abreu, N. (Diciembre de 2014). Elevated airborne manganese and low executive function in school-aged children in Brazil. *NeuroToxicology*, 45, 301-308. doi:10.1016/j.neuro.2013.11.006
- Cassidy-Bushrow, A., Hank Wu, K.-H., Sitarik, A., Kyun Park, S., Bielak, L., Austin, C., . . . Arora, M. (Abril de 2019). In utero metal exposures measured in deciduous teeth and birth outcomes in a racially-diverse urban cohort. *Environmental Research*, 171, 444-451. doi:10.1016/j.envres.2019.01.054
- Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud. (2020). *DeCS - Descriptores en Ciencias de la Salud*. Recuperado el 31 de Mayo de 2020, de <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>
- Chang, Y., Lee, J.-J., Seo, J.-H., Song, H.-J., Kim, J.-H., Bae, S.-J., . . . Kim, Y. (Diciembre de 2010). Altered working memory process in the manganese-exposed brain. *NeuroImage*, 53(4), 1279-1285. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.07.001
- Chevrier, C., & Béranger, R. (2018). Pesticides and Child's Health in France. *Current Environmental Health Reports*, 5(4), 522–530. doi:10.1007 / s40572-018-0216-x
- Chung, S., Cheong, H.-K., Ha, E.-H., Kim, B.-N., Ha, M., Kim, Y., . . . Oh, S.-Y. (Julio de 2015). Maternal Blood Manganese and Early Neurodevelopment: The Mothers and Children's Environmental Health (MOCEH) Study. *Environmental Health Perspectives*, 123(7). doi:10.1289/ehp.1307865
- Claus Henn, B., Austin, C., Coull, B., Schnaas, L., Gennings, C., Horton, M., . . . Arora, M. (Febrero de 2018). Uncovering neurodevelopmental windows of susceptibility to manganese exposure using dentine microspatial analyses. *Environmental Research*, 161, 588-598. doi:10.1016/j.envres.2017.12.003

- Claus Henn, B., Bellinger, D., Hopkins, M., Coull, B., Ettinger, A., Jim, R., . . . Wright, R. (2017). Maternal and Cord Blood Manganese Concentrations and Early Childhood Neurodevelopment among Residents near a Mining-Impacted Superfund Site. *Environmental Health Perspectives*, 125(6). doi:10.1289/EHP925
- Claus Henn, B., Ettinger, A., Schwartz, J., Téllez-Rojo, M., Lamadrid-Figueroa, H., Hernández-Avila, M., . . . Wright, R. (Julio de 2010). Early postnatal blood manganese levels and children's neurodevelopment. *Epidemiology*, 21(4), 433-439. doi:10.1097/ede.0b013e3181df8e52
- Claus Henn, B., Schnaas, L., Ettinger, A., Schwartz, J., Lamadrid-Figueroa, H., Hernández-Ávila, M., . . . Téllez-Rojo, M. (Enero de 2012). Associations of early childhood manganese and lead coexposure with neurodevelopment. *Environmental Health Perspectives*, 120(1). doi:10.1289/ehp.1003300
- Cochrane. (s.f.). *Cochrane Iberoamérica*. Obtenido de <https://es.cochrane.org/es/revisiones-cochrane>
- Coetzee, D., McGovern, P., Rao, R., Harnack, L., Georgieff, M., & Stepanov, I. (Agosto de 2016). Measuring the impact of manganese exposure on children's neurodevelopment: advances and research gaps in biomarker-based approaches. *Environmental Health*, 15(31). doi:10.1186/s12940-016-0174-4
- CogniFit. (s.f.). *CogniFit*. Recuperado el 18 de 05 de 2020, de <https://www.cognifit.com/es/evaluacion-cognitiva/test-cognitivo>
- Consejo General de la Psicología. (2015). *Evaluación de la Escala de Inteligencia de Weschler para niños - (WISCH V)*. Madrid España. Recuperado el 17 de 05 de 2020, de <https://www.cop.es/uploads/PDF/2016/WISC-V.pdf>
- Costa, L., Aschner, M., Vitalone, A., Syversen, T., & Soldin, O. P. (2004). Developmental Neuropathology of Environmental Agents. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 44, 87-110. Obtenido de <https://www.annualreviews.org/action/showCitFormats?doi=10.1146%2Fannurev.pharmtox.44.101802.121424>
- de Araújo, A., Costa Moreira, J., Silva de Lima, J., do Couto Jacob, S., de Oliveira Soares, M., Monassa Monteiro, M., . . . Markowitz, S. (Marzo de 2007). Exposição múltipla a agrotóxicos e efeitos à saúde: estudo transversal em amostra de 102 trabalhadores rurais, Nova Friburgo, RJ. *Ciência & Saúde Coletiva*, 12(1), 115-130. doi:<https://doi.org/10.1590/S1413-81232007000100015>
- de Water, E., Proal, E., Wang, V., Martínez Medina, S., Schnaas, L., Téllez-Rojo, M., . . . Horton, M. (Enero de 2018). Prenatal Manganese Exposure and Intrinsic Functional Connectivity of Emotional Brain Areas in Children. *NeuroToxicology*, 64, 85-93. doi:10.1016/j.neuro.2017.06.006

- Domínguez, L. M., Zeevalk, G. D., Bernard, L. P., & Cooper, K. R. (Septiembre de 2006). Acute neurotoxic effects of mancozeb and maneb in mesencephalic neuronal cultures are associated with mitochondrial dysfunction. *NeuroToxicology*, 27(5), 816-825. Recuperado el 25 de Febrero de 2020, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X06001847?via%3Dihub#!>
- Domínguez, L., Zeevalk, G., Bernard, L., & Cooper, K. (2006). Acute neurotoxic effects of mancozeb and maneb in mesencephalic neuronal cultures are associated with mitochondrial dysfunction. *Elsevier*, 816-825. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0161813X06001847>
- Dórea, J. (Septiembre de 2015). Exposure to environmental neurotoxic substances and neurodevelopment in children from Latin America and the Caribbean. *Environmental Research*, 192. doi:10.1016/j.envres.2020.110199
- FAO. (2011). *Guía de identificación de plagas que afectan a la papa en la zona andina*. Centro Internacional de la Papa (CIP). Lima, Perú: Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y Alimentación (FAO). Recuperado el 08 de 05 de 2020, de <http://www.fao.org/3/as407s/as407s.pdf>
- Fernández A., D., Mancipe G., L., & Fernández A., D. (2010). INTOXICACIÓN POR ORGANOFOSFORADOS. *Revista Med*, 18(1), 84-92. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/med/v18n1/v18n1a09.pdf>
- Freire, C., Amaya, E., Gil, F., Fernández, M., Murcia, M., Llop, S., . . . INMA Project. (2018). Prenatal co-exposure to neurotoxic metals and neurodevelopment in preschool children: The Environment and Childhood (INMA) Project. *Science of The Total Environment*, 621, 340-351. doi:10.1016/j.scitotenv.2017.11.273
- Freire, C., Amaya, E., Gil, F., Murcia, M., Llop, S., Casas, M., . . . Proyecto INMA. (2019). Placental metal concentrations and birth outcomes: The Environment and Childhood (INMA) project. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 222(3), 468-478. doi:10.1016/j.ijheh.2018.12.014
- Fu, H., Chen, W., Yu, H., Wei, Z., & Yu, X. (Enero de 2016). The effects of preweaning manganese exposure on spatial learning ability and p-CaMKII α level in the hippocampus. *NeuroToxicology*, 52, 98-103. doi:10.1016/j.neuro.2015.11.013
- Fundación CADAH. (s.f.). *fundacioncadah.org*. Recuperado el 17 de 05 de 2020, de <https://www.fundacioncadah.org/web/articulo/escala-de-inteligencia-de-weschler-para-ninos-wisc-v-.html>
- García Robles, R., Ayala Ramírez, P., & Perdomo Velásquez, S. (2012). Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Revista Ciencias de la Salud*, 10(1), 59-71. Recuperado el 03 de Julio de 2020, de <https://www.redalyc.org/pdf/562/56222455006.pdf>

- González-Alzaga, B., Lacasaña, M., Aguilar-Garduño, C., Rodríguez-Barranco, M., Ballester, F., Rebagliato, M., & Hernández, A. (Octubre de 2014). A systematic review of neurodevelopmental effects of prenatal and postnatal organophosphate pesticide exposure. *Toxicology Letters*, 230(2), 104-121. doi:10.1016/j.toxlet.2013.11.019
- Group, T.-R. (Dirección). (2018). *ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA EN PUBMED* [Película]. Youtube. Obtenido de https://www.youtube.com/watch?v=2_l--rXmWJs&feature=youtu.be
- Gullino, M. L., Tinivella, F., Garibaldi, A., Kemmitt, G. M., Bacci, L., & Sheppard, B. (Septiembre de 2010). Mancozeb: Past, Present, and Future. *Plant Disease*, 94(9), 1076-1087. Obtenido de <https://apsjournals.apsnet.org/doi/abs/10.1094/PDIS-94-9-1076>
- Gunier, R., Arora, M., Jerrett, M., Bradman, A., Harley, K., Mora, A., . . . Eskenazi, B. (Octubre de 2015). Manganese in teeth and neurodevelopment in young Mexican-American children. *Environmental Research*, 142, 688-695. doi:10.1016/j.envres.2015.09.003
- Gunier, R., Bradman, A., Harley, K., Kogut, K., & Eskenazi, B. (25 de Mayo de 2017). Prenatal Residential Proximity to Agricultural Pesticide Use and IQ in 7-Year-Old Children. *Environmental Health Perspectives*, 125(5). doi:<https://doi.org/10.1289/EHP504>
- Gutiérrez de Salazar, M. (s.f.). *encolombia*. Recuperado el 26 de Febrero de 2020, de <https://encolombia.com/medicina/guiasmed/u-toxicologicas/dithiocarbamatos-y-thiocarbamatos/>
- Haynes EN, S. H. (2018). Impact of Air Manganese on Child Neurodevelopment in East Liverpool, Ohio. *NeuroToxicology*, 64, 94-102. doi:<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2017.09.001>
- Haynes, E., Sucharew, H., Hilbert, T., Kuhnell, P., Spencer, A., Newman, N., . . . Dietrich, K. (2018). Impact of air manganese on child neurodevelopment in East Liverpool; Ohio. *Neurotoxicology*, 94-102.
- Herbert, L., Cossi, P., Paineofilú, J., Mengoni Goñalons, C., Luquet, C., & Kristoff, G. (2021). Acute neurotoxicity evaluation of two anticholinesterasic insecticides, independently and in mixtures, and a neonicotinoid on a freshwater gastropod. *Chemosphere*, 265. doi:10.1016/j.chemosphere.2020.129107
- Horton MK, H. L. (2018). Dentine biomarkers of prenatal and early childhood exposure to manganese, zinc and lead and childhood behavior. *Environment International*, 121, 148-158. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.045>
- Horton, M., Hsu, L., Claus Henn, B., Margolis, A., Austin, C., Svensson, K., . . . Arora, M. (2018). Dentine biomarkers of prenatal and early childhood manganese, zinc and lead and childhood behavior. *Environment International*, 121(10.1016/j.envint.2018.08.045), 148-158.

Instituto Colombiano Agropecuario, ICA. (2017). *Estadísticas de comercialización de plaguicidas químicos de uso agrícola 2016*. Bogotá, DC: Produmedios. Recuperado el 12 de Mayo de 2020, de https://www.ica.gov.co/areas/agricola/servicios/regulacion-y-control-de-plaguicidas-quimicos/estadisticas/cartilla-plaguicidas-2016_22-01-18.aspx

Instituto Nacional de Salud. (2010). *Protocolo de vigilancia y control de Intoxicaciones por Plaguicidas*.

Instituto Nacional de Salud. (2010). *Protocolo de Vigilancia y Control de Intoxicaciones por Plaguicidas*. Protocolo. Recuperado el 19 de 05 de 2020, de https://www.minsalud.gov.co/comunicadosPrensa/Documents/INTOXICACION_POR_PLAGUICIDAS.pdf

Kałwa, A., & Habrat, B. (2015). Cognitive dysfunctions caused by excessive exposure to manganese compounds. Cognitive disturbances in intravenous users of ephedrone (methcathinone) with manganese compounds. *Psychiatria Polska*. doi:10.12740/PP/28048. PMID: 26093594.

Kern, C., Stanwood, G., & Smith, D. (Mayo de 2010). Pre-weaning manganese exposure causes hyperactivity, disinhibition, and spatial learning and memory deficits associated with altered dopamine receptor and transporter levels. *Sinapsis*, 64(5), 363-378. doi:10.1002 / syn.20736

Khangura, S., Konnyu, K., Cushman, R., Grimshaw, J., & Moher, D. (2012). Evidence summaries: the evolution of a rapid review approach. *Systematic Reviews*(10). Obtenido de <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-1-10>

Kim, Y., Kim, B.-N., Hong, Y.-C., Shin, M.-S., Yoo, H.-J., Kim, J.-W., . . . Cho, S.-C. (Julio de 2009). Co-exposure to environmental lead and manganese affects the intelligence of school-aged children. *Neurotoxicology*, 30(4), 564-571. doi:10.1016/j.neuro.2009.03.012

Konnyu, K., Kwok, E., Skidmore, B., & Moher, D. (2012). La efectividad y seguridad de las unidades de estadías cortas de urgencias: una revisión rápida. *Open Med*. Recuperado el 28 de Mayo de 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3329070/>

Kordas, K., Ardoino, G., Coffman, D., Queirolo, E., Ciccariello, D., Mañay, N., & Ettinger, A. (Enero de 2015). Patterns of exposure to multiple metals and associations with neurodevelopment of preschool children from Montevideo, Uruguay. *Journal of Environmental and Public Health*. doi:10.1155/2015/493471

Kupsco, A., Estrada-Gutiérrez, G., Cantoral, A., Schnaas, L., Pantic, I., Amarasiriwardena, C., . . . Wright, R. (Agosto de 2020). Modification of the effects of prenatal manganese exposure on child neurodevelopment by maternal anemia and iron deficiency. *Pediatr Res*, 88(2), 325-333. doi:10.1038/s41390-020-0754-4

Laboratorio Lema-Bandín. (s.f.). *Asociación Española de Toxicología*. Recuperado el 12 de Mayo de 2020, de aetox: https://aetox.es/wp-content/uploads/2009/04/Marcadores_Biologicos.pdf

- Langley, R., Kao, Y., Mort, S., Bateman, A., Simpson, B., & Reich, B. (2015). Adverse neurodevelopmental effects and hearing loss in children associated with manganese in well water, North Carolina, USA. *Journal of environmental and occupational science*, 4(2), 62–69. doi:10.5455/jeos.20150403060427
- Lao, Y., Dion, L.-A., Gilbert, G., Bouchard, M., Rocha, G., Wang, Y., . . . Saint-Amour, D. (3 de Febrero de 2017). Mapping the basal ganglia alterations in children chronically exposed to manganese. *Scientific Reports*. doi:10.1038 / srep41804
- Lee, M.-J., Chou, M.-C., Chou, W.-J., Huang, C.-W., Kuo, H.-C., Lee, S.-Y., & Wang, L.-J. (Junio de 2018). Heavy Metals' Effect on Susceptibility to Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: Implication of Lead, Cadmium, and Antimony. *Int J Environ Res Public Health*. doi:10.3390/ijerph15061221
- Li, B., He, X., Sun, Y., & Li, B. (2016). Developmental exposure to paraquat and maneb can impair cognition, learning and memory in Sprague-Dawley rats. *Molecular BioSystems*. doi:10.1039/c6mb00284f
- McGrath, M. (2004). *Sociedad Americana de Fitopatología (APS)*. Obtenido de APS: <https://www.apsnet.org/edcenter/disimpactmngmnt/topc/Pages/fungicidesSpanish.aspx>
- Menezes-Filho JA, N. C. (2011). Elevated manganese and cognitive performance in school-aged children and their mothers. *Environmental Research*, 111, 156-163. doi:DOI: 10.1016/j.envres.2010.09.006
- Menezes-Filho, J., Carvalho, C., Rodrigues, J., Araújo, C., Dos Santos, N., Lima, C., . . . Mergler, D. (2018). Environmental Co-Exposure to Lead and Manganese and Intellectual Deficit in School-Aged Children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 15(11). doi:10.3390 / ijerph15112418
- Menezes-Filho, J., Fraga de Souza, K., Gomes Rodrigues, J., Dos Santos, N., Bandeira, M., Koin, N., . . . Mergler, D. (2016). Manganese and lead in dust fall accumulation in elementary schools near a ferromanganese alloy plant. *Environmental Research*, 148, 322-329. doi:10.1016/j.envres.2016.03.041
- Ministerio de la Protección Social. (2008). *Guía para el Manejo de Urgencias Toxicológicas*. Bogotá D.C, Colombia: Imprenta Nacional de Colombia. Recuperado el 19 de Mayo de 2020, de <https://www.minsalud.gov.co/Documentos%20y%20Publicaciones/Gu%C3%ADa%20de%20Manejo%20de%20Urgencias%20Toxicol%C3%B3gicas.pdf>
- Miodovnik, A. (2011). Environmental Neurotoxicants and Developing Brain. *MOUNT SINAI JOURNAL OF MEDICINE*, 78, 58–77.
- Mora, A. M., Hoppin, J. A., Córdoba, L., Cano, J. C., Soto-Martínez, M., Eskenazi, B., . . . van Wendel de Joode, B. (2020). Prenatal pesticide exposure and respiratory health outcomes in the first year. *Revista Internacional de Higiene y Salud Ambiental*, 225, 1-8.

Recuperado el 23 de Febrero de 2020, de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1438463919308880?via%3Dihub>

- Mora, A., Arora, M., Harley, K., Kogut, K., Parra, K., Hernández-Bonilla, D., . . . Eskenazi, B. (2015). Prenatal and postnatal manganese teeth levels and neurodevelopment at 7, 9, and 10.5 years in the CHAMACOS cohort. *Environment International*, 39-54. doi:10.1016/j.envint.2015.07.009
- Mora, A., Arora, M., Harley, K., Kogut, K., Parra, K., Hernández-Bonilla, D., . . . Eskenazi, B. (2015). Prenatal and postnatal manganese teeth levels and neurodevelopment at 7; 9; and 10.5 years in the CHAMACOS cohort. *Environ Int*, 39-54.
- Mora, A., Córdoba, L., Cano, J., Hernandez-Bonilla, D., Pardo, L., Schnaas, L., . . . van Wendel de Joode, B. (2018). Prenatal Manganese Exposure, Excess Manganese, and Neurodevelopment at 1 Year of Age in the Infants' Environmental Health (ISA) Study. *Environmental Health Perspectives*, 126(5). doi:10.1289/EHP1955
- Mora, A., van Wendel de Joode, B., Mergler, D., Córdoba, L., Cano, C., Quesada, R., . . . 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. doi:10.1021/es404279r
- Moshfiqur Rahman, S., Kippler, M., Tofail, F., Bölte, S., Derakhshani Hamadani, J., & Vahter, M. (2017). Manganese in Drinking Water and Cognitive Abilities and Behavior at 10 Years of Age: A Prospective Cohort Study. *Environmental Health Perspectives*, 125(5). doi:<https://doi.org/10.1289/EHP631>
- Moshfiqur Rahman, S., Kippler, M., Tofail, F., Bölte, S., Derakhshani Hamadani, J., & Vahter, M. (2017). Manganese in Drinking Water and Cognitive Abilities and Behavior at 10 Years of Age: A Prospective Cohort Study. *Environ Health Perspect*. doi:10.1289/EHP631
- Mostafalou, S., & Abdollahi, M. (Noviembre de 2018). The link of organophosphorus pesticides with neurodegenerative and neurodevelopmental diseases based on evidence and mechanisms. *Toxicology*, 409, 44-52. doi:10.1016/j.tox.2018.07.014
- Muñoz-Rocha, T., Tamayo Y Ortiz, M., Romero, M., Pantic, I., Schnaas, L., Bellinger, D., . . . Téllez-Rojo, M. (Enero de 2018). Prenatal co-exposure to manganese and depression and 24-months neurodevelopment. *NeuroToxicology*, 64, 134-141. doi:10.1016/j.neuro.2017.07.007
- Nakayama, S., Iwai-Shimada, M., Oguri, T., Isobe, T., Takeuchi, A., Kobayashi, Y., . . . Japan Environment and Children's Study Group. (2019). Blood mercury, lead, cadmium, manganese and selenium levels in pregnant women and their determinants: the Japan Environment and Children's Study (JECS). *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 29, 633 - 647. doi:10.1038/s41370-019-0139-0
- Normas APA. (15 de Marzo de 2020). *NormasAPA.pro*. Obtenido de <https://normasapa.pro/los-9-tipos-de-inteligencia-segun-howard-gardner/>

- O'Malley, G. (2020). *www.msmanuals.com*. Obtenido de Manual MSD Versión para profesionales: <https://www.msmanuals.com/es/professional/lesiones-y-envenenamientos/intoxicaci%C3%B3n/envenenamiento-con-organofosforados-y-carbamatos>
- O'Malley, G., & O'Malley, R. (2018). Envenenamiento con organofosforados y carbamatos. *Manual MSD*. Obtenido de <https://www.msmanuals.com/es/professional/lesiones-y-envenenamientos/intoxicaci%C3%B3n/envenenamiento-con-organofosforados-y-carbamatos>
- Ode, A., Rylander, L., Gustafsson, P., Lundh, T., Källén, K., Olofsson, P., . . . Rignell-Hydbom, A. (2015). Manganese and selenium concentrations in umbilical cord serum and attention deficit hyperactivity disorder in childhood. *Environmental Research*, 137, 373-381. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.01.001>
- OMS & FAO. (2014). *Código Internacional de Conducta para la Gestión de Plaguicidas*. Roma. Obtenido de http://www.fao.org/fileadmin/templates/agphome/documents/Pests_Pesticides/Code/Cod_e_Spanish_2015_Final.pdf
- Ongley, E. D. (1997). Lucha Contra la Contaminación Agrícola de los Recursos Hídricos. *Estudio FAO Riego y Drenaje - 55*, 63. Recuperado el 10 de 05 de 2020, de <http://www.fao.org/3/w2598s/w2598s00.htm#Contents>
- Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. (s.f.). *fao.org*. Recuperado el 21 de Febrero de 2020, de <http://www.fao.org/3/x2570s/X2570S10.htm>
- Organización Mundial de Salud [OMS]. (1992). *Consecuencias Sanitarias del empleo de plaguicidas en la agricultura*. Ginebra. Recuperado el 04 de 05 de 2020, de https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39175/9243561391_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
- Ortega García, J., Ferrís i Tortajada, J., Canovas Conesa, A., Apolinar Valiente, E., Crehuá Gaudiza, E., García i Castell, J., & Carmona Calvo, M. (2005). Neurotóxicos medioambientales (I). Pesticidas: efectos adversos en el sistema nervioso fetal y posnatal. *Acta Pediátrica*, 63, 140-149.
- Palzes, V. A., Sagiv, S. K., Baker, J. M., Rojas-Valverde, D., Gutiérrez-Vargas, R., Winkler, M. S., . . . Mora, A. M. (junio de 2019). Manganese exposure and working memory-related brain activity in. *Environmental Research*, 173, 539-548. Recuperado el 26 de Febrero de 2020, de <https://bdbiblioteca.universidadean.edu.co:2120/science/article/pii/S0013935119302117?via%3Dihub>
- Pedragosa Jové , R. (s.f.). *Asociación Española de Pediatría*. Obtenido de Alteraciones del cabello: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/cabello.pdf>

- Piotrowski, N., & Houp, K. (2019). Intellectual disability. *Salem Press Encyclopedia of Health*, 5. Recuperado el 27 de Junio de 2020, de <https://eds.a.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=9&sid=624b039f-1778-4091-95ae-a6c2ee025fff%40sessionmgr4006&bdata=Jmxhbm9ZXMmc2l0ZT1lZHMtbGl2ZSszY29wZT1zaXRI#AN=87323716&db=ers>
- Ponce-Meza, J. (2017). Atención temprana en niños con trastornos del neurodesarrollo. *Propósitos y Representaciones*, 5(1), 403-422.
- Roberts, J., & Reigart, J. (2013). *Recognition and Management of Pesticide Poisonings* (Sexta ed.). EE.UU: EPA. Recuperado el 12 de Mayo de 2020, de https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-01/documents/rmpp_6thed_final_lowresopt.pdf
- Rodrigues JLG, A. C.-F. (2018). Airborne manganese exposure and neurobehavior in school-aged children living near a ferro-manganese alloy plant. *Environmental Research*, 167, 66-77. doi:<https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.07.007>
- Rodrigues, E., Bellinger, D., Valeri, L., Ibne Hasan, M., Quamruzzaman, Q., Golam, M., . . . Mazumdar, M. (Marzo de 2016). Neurodevelopmental outcomes among 2- to 3-year-old children in Bangladesh with elevated blood lead and exposure to arsenic and manganese in drinking water. *Environmental Health*, 15(44). doi:10.1186/s12940-016-0127-y
- Rodrigues, E., Kile, M., Dobson, C., Amarasiriwardena, C., Quamruzzaman, Q., Rahman, M., . . . Christiani, D. (Agosto de 2015). Maternal-infant biomarkers of prenatal exposure to arsenic and manganese. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*, 25(6), 639–648. doi:10.1038/jes.2015.45
- Rodrigues, J., Araújo, C., Dos Santos, N., Bandeira, M., Anjos, A., Carvalho, C., . . . Menezes-Filho, J. (2018). Airborne manganese exposure and neurobehavior in school-aged children living near a ferro-manganese alloy plant. *Environmental Research*, 167, 66-77. doi:10.1016/j.envres.2018.07.007
- Roels, H., Bowler, R., Kim, Y., Claus Henn, B., Mergler, D., Hoet, P., . . . Téllez-Rojo, M. (2012). Manganese exposure and cognitive deficits: a growing concern for manganese neurotoxicity. *NeuroToxicology*, 33(4), 872-880. doi:10.1016/j.neuro.2012.03.009
- Röllin, H., Kootbodien, T., Theodorou, P., & Odland, J. (Mayo de 2014). Prenatal exposure to manganese in South African coastal communities. *Environmental Science*, 16, 1903–1912. doi:10.1039/c4em00131a
- Sardoo, M. M., Mandegary, A., Nabiuni, M., Mahani, S.-N., & Amirheidari, B. (2018). Mancozeb induces testicular dysfunction through oxidative stress and apoptosis: Protective role of N-acetylcysteine antioxidant. (Sage, Ed.) *Toxicology and Industrial Health*, 34(11), 798-811. Recuperado el 26 de 02 de 2020, de <https://bdbiblioteca.universidadean.edu.co:2650/doi/10.1177/0748233718778397>

- Shah, S., Sook Jeong, K., Hyesook, P., Hong, Y.-C., Kim, Y., Kim, B., . . . Ha, E. (2020). Environmental pollutants affecting children's growth and development: Collective results from the MOCEH study, a multi-centric prospective birth cohort in Korea. *Environment International*, 137. doi:10.1016/j.envint.2020.105547
- Soler-Blasco R, Murcia M, Lozano M, González-Safont L, Amorós R, Ibarluzea J, . . . Llop S. (Marzo de 2020). Prenatal manganese exposure and neuropsychological development in early childhood in the INMA cohort. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*, 224. doi:10.1016 / j.ijheh.2019.113443
- Sun H, C. W. (2015). Inverse association between intelligence quotient and urinary retinol binding protein in Chinese school-age children with low blood lead levels: results from a cross-sectional investigation. *Chemosphere*, 128, 155-160. doi:10.1016 / j.chemosphere.2015.01.036
- Till, C., Dudani, A., Córdoba, L., Cano, J., Verde, R., Menezes-Filho, J., . . . van Wendel de Joode, B. (Septiembre de 2019). Caregiving and infants' neurodevelopment in rural Costa Rica: Results from the Infants' Environmental Health Study (ISA). *NeuroToxicology*, 74, 100-107. doi:10.1016/j.neuro.2019.06.002
- Tran, N. Q., & Miyake, K. (2017). Neurodevelopmental Disorders and Environmental Toxicants: Epigenetics as an Underlying Mechanism. *International Journal of Genomics*. doi:10.1155/2017/7526592
- Tsai , M.-S., Chen, M.-H., Lin, C.-C., Liu, C.-Y., & Chen, P.-C. (Diciembre de 2019). Children's environmental health based on birth cohort studies of Asia (2) - air pollution, pesticides, and heavy metals. *Environmental Research*, 179. doi:10.1016/j.envres.2019.108754
- van Wendel de Joode, B., Mora, A., Córdoba, L., Cano, J., Quesada, R., Faniband, M., . . . Lindh, C. (Diciembre de 2014). Aerial application of mancozeb and urinary ethylene thiourea (ETU) concentrations among pregnant women in Costa Rica: the Infants' Environmental Health Study (ISA). *Environmental Health Perspectives*, 122(12). doi:10.1289/ehp.1307679
- van Wendel de Joode, B., Mora, A., Lindh, C., Hernández-Bonilla, D., Córdoba, L., Wesseling, C., . . . Mergler, D. (Diciembre de 2016). Pesticide exposure and neurodevelopment in children aged 6-9 years from Talamanca, Costa Rica. *Cortex*, 85, 137-150. doi:10.1016 / j.cortex.2016.09.003
- Varona U., M., Córdoba S., M., & Hernández, G. (2011). Niveles de exposición a fungicidas ditiocarbamatos y su relación con las condiciones de trabajo en el sector floricultor en la Sabana de Bogotá D.C. (Cundinamarca) y Rionegro (Antioquia), Colombia, durante el año 2011. *Repositorio Universidad del Rosario*. Obtenido de <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/10221/Cordoba-Lorena-2014.pdf?sequence=1>
- Wahlberg, K., Arora , M., Curtin, A., Curtin, P., Wright, R., Smith, D., . . . Austin, C. (Enero de 2018). Polymorphisms in manganese transporters show developmental stage and sex

- specific associations with manganese concentrations in primary teeth. *NeuroToxicology*, 64, 103-109. doi:10.1016/j.neuro.2017.09.003
- Wahlberg, K., Guazzetti, S., Pineda, D., Larsson, S., Fedrighi, C., Cagna, G., . . . Broberg, K. (2018). Polymorphisms in Manganese Transporters SLC30A10 and SLC39A8 Are Associated With Children's Neurodevelopment by Influencing Manganese Homeostasis. *Frontiers in Genetics*, 9(664). doi:10.3389/fgene.2018.00664
- Wasserman, G., Liu, X., Parvez, F., Factor-Litvak, P., Kline, J., Siddique, A., . . . Graziano, J. (2016). Child Intelligence and Reductions in Water Arsenic and Manganese: A Two-Year Follow-up Study in Bangladesh. *Environmental Health Perspectives*, 124(7). doi:10.1289/ehp.1509974
- Williams M, T. G. (2012). *Perfil toxicológico del manganeso*. Atlanta (GA): Agencia de Sustancias Tóxicas y Registro de Enfermedades. EE.UU. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK158872/>
- Yang, X., Bao, Y., Fu, H., Li, L., Ren, T., & Yu, X. (2014). Selenium protects neonates against neurotoxicity from prenatal exposure to manganese. *Plos One*, 9(1). doi:10.1371/journal.pone.0086611
- Yoon, M., Schroeter, J., Nong, A., Taylor, M., Dorman, D., Andersen, M., & Clewell III, H. (2011). Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Fetal and Neonatal Manganese Exposure in Humans: Describing Manganese Homeostasis during Development. *TOXICOLOGICAL SCIENCES*, 122(2), 297–316. doi:doi:10.1093/toxsci/kfr141
- Yu, X., Limei, C., Wang, C., Yang, X., Gao, Y., & Tian, Y. (2016). The role of cord blood BDNF in infant cognitive impairment induced by low-level prenatal manganese exposure: LW birth cohort, China. *Chemosphere*, 163, 446-451. doi:<https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.07.095>
- Yu, X.-D., Zhang, J., Yan, C.-H., & Shen, X.-M. (Agosto de 2014). Prenatal exposure to manganese at environment relevant level and neonatal neurobehavioral development. *Environmental Research*, 133, 232-238. doi:10.1016/j.envres.2014.04.012
- Zhang, J., Guo, J., Wu, C., Qi, X., Jiang, S., Zhou, T., . . . Zhou, Z. (Diciembre de 2020). Early-life carbamate exposure and intelligence quotient of seven-year-old children. *Environment International*, 145. doi:10.1016/j.envint.2020.106105

