

ACTIVIDAD DE LAS COLINESTERASAS SANGUINEAS EN UNA POBLACION DE REFERENCIA COSTARRICENSE ☆

*Sileny Vega S. *, Irma M. Maroto J. *, Claudia M. Zúñiga V. *
Fernando Ramírez H. **

Key Word Index: Blood cholinesterase, reference values

RESUMEN

Se determina la actividad de las colinesterasas sanguíneas, en una población costarricense de 50 hombres y 50 mujeres, no expuesta a plaguicidas, utilizando el método electrométrico de Michel.

Se encuentra que hay relación entre la actividad de las colinesterasas plasmáticas y el sexo.

Se estiman límites de confianza al 95 por ciento para la actividad de las colinesterasas plasmáticas y de glóbulos rojos.

La dispersión relativa (coeficiente de variación) de los valores obtenidos en esta investigación, están en el ámbito de los resultados encontrados en trabajos semejantes, e incluso en algunos casos, la diferencia entre dichos coeficientes no llega al 2 por ciento. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1984; 5(2):158-169].

INTRODUCCION

El amplio uso de insecticidas organofosforados en el control de plagas del agro costarricense, es causa de intoxicaciones humanas (15), para cuya prevención, diagnóstico y tratamiento resulta útil analizar la actividad de las enzimas sanguíneas denominadas colinesterasas (3).

Los insecticidas organofosforados actúan sobre estas enzimas, inhibiendo la acción hidrolizante que normalmente ejercen sobre la acetilcolina, mediador químico de la transmisión nerviosa, en los sistemas neuronales colinérgicos del sistema nervioso central y periférico. La consecuente acumulación de la acetilcolina, provoca efectos tóxicos de tipo nicotínico y muscarínico de diversa severidad, según el grado de exposición al insecticida, los cuales pueden ocasionar la muerte por falla respiratoria (3).

El procedimiento de medir las enzimas colinesterasas de la sangre, como indicador del grado de inhibición de las colinesterasas del sistema nervioso, es ampliamente utilizado. Para la interpretación de estas mediciones, se recomienda emplear un punto de referencia o valor de pre-exposición. El valor de pre-exposición de las colinesterasas sanguíneas de un individuo, se determina mediante análisis previos a su exposición al plaguicida. Se utiliza como punto básico de comparación para obtener conclusiones sobre el grado de exposición y del estado de salud del individuo (14). En la zona rural de Costa Rica, prácticamente la totalidad de los casos de intoxicación laboral con plaguicidas no cuenta con valores de pre-exposición. Resulta complejo determinar estos valores, porque la continuidad de las aplicaciones de

☆ Trabajo desarrollado en el Proyecto UNA -OEA Contaminación Ambiental Asociada a la Producción Agrícola. Escuela de Ciencias Ambientales, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica 1983.

* Escuela de Ciencias Ambientales. Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica.

plaguicidas en los cultivos, generalmente no permite la completa recuperación de los niveles de colinesterasas del plasma y de los glóbulos rojos del trabajador, que requiere de 50 y 120 días respectivamente (6, 7).

Para estos casos, algunos autores sugieren la utilización de un procedimiento alternativo, que consiste en obtener valores promedio de una muestra de una población no expuesta, que se ha denominado población de referencia. Posteriormente, estos valores pueden ser utilizados para efectos de comparación, como sustitutos de los de pre-exposición. Este procedimiento ha sido cuestionado, afirmándose que no es recomendable comparar los valores de los individuos expuestos con los de la población de referencia, sino con sus propios valores de pre-exposición, dada la gran variedad interindividual que existe en los niveles de actividad de las colinesterasas (12).

Por otra parte, parece haber consenso de que los valores de las colinesterasas sanguíneas que se establecen para las poblaciones de referencia, muestran variaciones debidas a factores raciales (6), estacionales (6) y de sexo (1,11). La posible existencia de estas variaciones en las poblaciones de referencia de diferentes regiones del mundo, así como la utilización de estos valores promedio en el campo de la salud ocupacional, justifica la determinación de los valores promedio de las colinesterasas sanguíneas de una población de referencia costarricense.

El objetivo principal del presente trabajo, es estimar el valor y los límites alrededor de los cuales, pueden variar los niveles de colinesterasas sanguíneas (de plasma y de glóbulos rojos), por sexo, en una muestra de adultos costarricenses no expuestos a la acción de los plaguicidas, (población de referencia), y de comparar algunos de sus resultados estadísticos con los determinados en estudios de poblaciones de referencia de otros países.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizó una muestra de 100 personas, 50 hombres y 50 mujeres. Las muestras de sangre de los varones se seleccionaron al azar, entre la población masculina trabajadora costarricense que acudió a la Consulta Externa del Instituto Nacional de Seguros (Riesgos Laborales), en el período comprendido entre el 28 de mayo y el 3 de junio de 1981 y trabajadores voluntarios de la Universidad Nacional. Las principales causas por las que acudieron a la Consulta Externa fueron: mialgias, golpes, lumbalgias, contusiones y exámenes de rutina. Las muestras de sangre de las mujeres se seleccionaron al azar, entre la población femenina universitaria costarricense de la Universidad Nacional, que acudió al Departamento de Salud, en el período comprendido entre el 28 de mayo y el 3 de junio de 1981, y trabajadoras voluntarias de esa misma institución (las principales causas por las que acudieron al Departamento de Salud fueron: amebiasis, dermatitis, resfríos y problemas dentales).

Para la selección definitiva de cada muestra de sangre se analizó el hematocrito del donante, eliminando los que se consideran anormalmente bajos*. Se rechazaron los donantes que habían padecido recientemente de hemorragias, anemia, paludismo o hepatitis, enfermedades que se conoce alteran los niveles de colinesterasas

* Para las mujeres valores menores de 37g / ml y para los hombres menores de 40 g / ml (5).

en la sangre (4,6) y también aquellos cuya apariencia física sugiriera un mal estado de salud. De las donantes femeninas, no se incluyeron las que estuvieron en el período menstrual o en estado de embarazo.

La edad de los donantes está comprendida entre los 17 y los 60 años, siendo la mayoría menores de 30 años; esto se previó con el propósito de utilizar los resultados del estudio, para futuras investigaciones con la población económicamente activa. Todos los donantes son de raza blanca y de nacionalidad costarricense.

Se tomó una única muestra de sangre por persona, mediante la extracción de 5 ml. de sangre de vena, en tubos heparinizados y al vacío. Las muestras se separaron en plasma y glóbulos rojos, entre dos y cinco horas después de obtenidas, manteniéndose en refrigeración. Los glóbulos rojos fueron lavados y empacados mediante centrifugación y elevados al doble de su volumen con suero fisiológico, en tubos de centrífuga graduados (11).

El plasma y los glóbulos rojos se mantuvieron congelados durante un período aproximado de un mes. Los análisis se realizaron en el Laboratorio de Contaminantes de la Escuela de Ciencias Ambientales de la Universidad Nacional por medio del método electrométrico de Michel (9), utilizando como sustrato cloruro de acetilcolina.

Siempre que se emplearon los pH metros (Beckman 3.500 y Corning 10) se calibraron a dos puntos con sustancias amortiguadoras de referencia de pH 7.00 y pH 7.41, a una temperatura de 25°C y se controló su precisión periódicamente. Los análisis se realizaron por quintuplicado, rechazándose aquellos cuyo coeficiente de variación resultó superior a un 2 por ciento. Se emplearon dos testigos para controlar la hidrólisis "espontánea" del sustrato. También se rechazaron aquellos análisis cuyos quintuplicados difirieran en más de 0.01 unidades de pH en la primera medición (pH1), y en más de 0.03 después del período de incubación (pH2), con el fin de limitar las diferencias introducidas por analistas distintos.

El control de calidad es un punto importante en el procedimiento utilizado para la obtención de los datos; Serat (13) opina que las conclusiones que se obtengan de una población de referencia deben aplicarse únicamente al laboratorio que realizó el trabajo, dado que los controles de calidad serán diferentes. Por esta razón, se ha descrito en detalle el control de calidad intra-laboratorio utilizado en esta investigación.

RESULTADOS

En el Cuadro 1, se presenta la distribución de las principales características analizadas (edad, actividad de las colinesterasas sanguíneas y hematocrito) del grupo en estudio, desglosadas por sexo.

Como en la mayoría de los estudios realizados sobre la actividad de las colinesterasas sanguíneas, se ha planteado la interrogante de la posible diferencia debida al sexo de los donantes; en el Cuadro 3 se presentan los valores de los estadísticos básicos (media aritmética, desviación estándar, y coeficiente de variación) de las características analizadas, y su distribución por sexo.

Se observa en dicho cuadro, que la edad promedio para los hombres es de 28 años y en las mujeres es de 24 años.

El valor promedio de la actividad de las colinesterasas en los glóbulos rojos no presenta una diferencia estadísticamente significativa (e. s.)* por sexo, pero en el

* La diferencia estadísticamente significativa en la comparación de dos promedios, se refiere a la prueba estadística que utiliza la distribución *t* de Student. (Se utilizó un nivel de significancia menor del 7 por ciento).

valor promedio de las colinesterasas plasmáticas, sí se determinó una diferencia (e.s.), apreciándose mayor actividad enzimática en los hombres.

El valor del hematocrito por sexo, también ofrece una diferencia (e. s.), reflejando niveles más altos en los hombres. Al determinar diferencias significativas entre las características, implícitamente se está sugiriendo la existencia de asociación o dependencia entre ellas. El grado de esa asociación o dependencia puede estimarse por medio del coeficiente de correlación de Pearson. En el Cuadro 2, se presentan los coeficientes de correlación de las características analizadas, en donde se confirma la asociación anteriormente mencionada entre la actividad de las colinesterasas plasmáticas y el sexo, y el nivel de hematocrito y el sexo. También se determinó asociación significativa entre la colinesterasa del plasma-hematocrito, y la edad sexo. No se encontró asociación significativa entre los niveles de colinesterasas y la edad.

En la estimación de los límites de confianza para los niveles de colinesterasas, se debe suponer que el grupo de donantes son personas saludables, cuyos niveles de colinesterasas tienden a tener una distribución normal. En las Figuras 1 y 2 se presenta la distribución de las colinesterasas en los glóbulos rojos y en el plasma respectivamente; la distribución en los glóbulos rojos tiende a ser aproximadamente normal, mostrando una pequeña asimetría al hacer el desglose por sexo. Esta tendencia a la normalidad es menos evidente en los niveles de colinesterasas plasmáticas.

En el Cuadro 6 se presentan los límites de confianza para los niveles de colinesterasas en los glóbulos rojos y en el plasma, para cada sexo.

La comparación entre resultados de estudios o experimentos es siempre compleja, y se dificulta aún más cuando se han utilizado diferentes técnicas de laboratorio para realizar las mediciones.

En el campo de la actividad de las colinesterasas sanguíneas, se han realizado una serie de estudios que reportan valores medios, ámbitos de variación y medidas de dispersión absoluta, diferentes tanto en magnitud, como en las unidades de medición utilizadas. Ante esto, el objetivo de comparar los resultados de estos estudios, exige la utilización de una medida en términos relativos. Por lo tanto, se utiliza el estadístico denominado coeficiente de variación, que cumple con los requisitos anteriores, al medir la dispersión de los datos en términos del porcentaje que representa la desviación estándar de la medida aritmética (10).

El coeficiente de variación de los valores de colinesterasas plasmáticas para la muestra total es del 24.70 por ciento y en los glóbulos rojos es de 11.30 por ciento, reduciéndose en las mujeres a 22.67 por ciento en plasma y 10.00 por ciento en glóbulos rojos (Cuadro 3). Tanto para el nivel de colinesterasas en los glóbulos rojos como en el plasma, los hombres presentan coeficientes de variación mayores. A fin de comparar los resultados del presente estudio con los de poblaciones de referencia de otros países, se presentan los coeficientes de variación de los niveles de colinesterasas sanguíneas determinados por diferentes autores (Cuadros 4 y 5).

DISCUSION

La asociación encontrada entre las características sexo y edad, es un fenómeno propio de los datos utilizados en el estudio, en donde se trabajó con una muestra de mujeres más joven que la de los hombres.

La asociación entre los valores del hematocrito y el sexo era de esperarse; está determinado que los valores del hematocrito, en general, en los hombres son mayores que los de las mujeres (5).

La asociación presente entre los niveles de colinesterasas plasmáticas y el sexo coincide con los estudios de Rider (11); quien también encontró niveles más altos de colinesterasas plasmáticas en los hombres que en las mujeres.

La ausencia de asociación entre las otras características analizadas y en especial entre los niveles de colinesterasas y la edad es similar a lo encontrado en los trabajos de Callaway (2), Gage (6) y Rider (11).

Para establecer los límites de confianza, autores como Callaway (2) y Rider (11) asumen una distribución normal para los niveles de colinesterasas, tanto para el plasma como para los glóbulos rojos. Mientras Augustinsson (1) no espera normalidad en los niveles de colinesterasas del plasma, e incluso afirma que la distribución de estas enzimas es diferente entre los hombres y las mujeres. De los resultados obtenidos en el presente estudio, se concluye que el supuesto de normalidad aceptado para la distribución de las colinesterasas es válido para los glóbulos rojos; pero no se cumple para el plasma. Sin embargo, para efectos de estimar los límites de confianza, se asumió que la normalidad era válida para ambas características.

La dispersión relativa (coeficiente de variación) de los valores obtenidos en esta investigación, están en el ámbito de los resultados encontrados en trabajos semejantes, incluso en algunos casos la diferencia entre dichos coeficientes no llega al 2 por ciento.

La variabilidad total de los niveles de colinesterasas en la sangre en un grupo de personas, tiene dos componentes básicos: la variabilidad debida a las diferencias entre individuos (inter) y la variabilidad dentro individuos (intra), En la mayoría de los estudios de este tipo y en el presente, únicamente se analiza la variabilidad entre individuos.

Yager y colaboradores (17) estimaron la variación intraindividual para los glóbulos rojos en un 10 por ciento aproximadamente. Mientras Rider (11) y Sawitsky (12) consideran que dicha variación es insignificante si se compara con la variación entre individuos, Gage (6), por su parte, afirma que esta variación es aleatoria.

Actualmente, no existe un consenso entre los investigadores que indique si la variación intraindividual es importante o no. Por este motivo y con la finalidad de complementar la presente investigación, se realizó un estudio para determinar la variación intraindividual en una población de referencia costarricense (8).

ABSTRACT

Blood cholinesterase activity was determined, in a Costa Rican population composed of 50 men and 50 women, not exposed to insecticides. The method for the determination was the electrometric Michel 's method.

We found that there is a definite relationship between plasmatic cholinesterase and sex.

The limits of confidence established were 95 percent for both plasmatic cholinesterase and erithrocytic cholinesterase.

The variation coeficent for the values observed in this investigation are within the range of those found in similar researches. In some cases, this difference is less than 2 percent.

CUADRO 1
CARACTERISTICAS GENERALES DEL GRUPO ESTUDIADO POR SEXO
(en porcentajes)

CARACTERISTICA	TOTAL (N=100)	HOMBRES (N= 50)	MUJERES (N= 50)
<u>Edad</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>
Menor de 30 años	75	66	86
30 años y más	25	37	14
<u>Colinest. Glóbulos Rojos</u> ^{1/}	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>
0.48 a menos de 0.64	19	10	18
0.64 a menos de 0.81	74	78	80
0.81 y más	7	12	2
<u>Colinest. Plasma</u> ^{1/}	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>
0.40 a menos de 0.70	36	26	42
0.70 a menos de 1.00	48	52	44
1.00 y más	16	22	14
<u>Hematocrito 9 (g/ml)</u>	<u>100</u>	<u>100</u>	<u>100</u>
37.0 a menos de 41.0	24	00	38
41.0 a menos de 45.0	47	36	46
45.0 y más	29	64	16

1/ Valores expresados en Δ pH/hora.

CUADRO 2

MATRIZ DE CORRELACION DE LAS CARACTERISTICAS ANALIZADAS ^{1/}

	SEXO	EDAD	COLINESTERASA GLOB. ROJOS	COLINESTERASA PLASMA
Hematocrito	-0.641*	0.003	0.095	0.344*
Sexo		-0.251*	-0.155	-0.271*
Edad			0.165	0.028
Colinesterasa Glob. Rojos				0.154
Colinesterasa Plasma				

* Coeficientes de correlación de Pearson estadísticamente significativos a un nivel de significancia menor al 1 por ciento.

^{1/} El coeficiente de correlación de Pearson supone una escala métrica de medición en las características involucradas. Con excepción del sexo, (escala nominal), todas las otras características consideradas en este estudio, están dadas a escala métrica. Con el propósito de obtener una posible interpretación de los coeficientes de correlación del sexo con las demás variables, se transformó (ficticiamente) la escala de medición del sexo en una escala métrica, codificando a los hombres con el número 1 y a las mujeres con el número 2.

CUADRO 3
ESTADÍSTICOS BÁSICOS DE LAS PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO ESTUDIADO POR SEXO

CARACTERÍSTICAS	MEDIA ARITMÉTICA		DESVIACION ESTANDAR		COEFICIENTE DE VARIACION				
	TOTAL	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	HOMBRES	MUJERES	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
Edad	26.20	28.30	24.20	8.10	8.78	6.94	30.90	31.02	28.68
Colinest. Glóbulos Rojos ^{1/}	0.71	0.72	0.70	0.08	0.08	0.07	11.30	11.11	10.00
Colinest. Plasma ^{1/}	0.81	0.86	0.75	0.20	0.21	0.17	24.70	24.41	22.67
Hematocrito (g/ml)	43.72	45.80	41.60	3.26	2.66	2.37	7.50	5.81	5.70

^{1/} Valores expresados en Δ pH/hora.

CUADRO 4

COEFICIENTES DE VARIACION DE LOS NIVELES DE COLINESTERASAS
DEL PLASMA EN POBLACIONES "NORMALES" DETERMINADOS POR
VARIOS AUTORES 1949 - 1976

AUTORES	AÑO DEL ESTUDIO	TOTAL DE INDIVIDUOS	COEFICIENTE DE VARIACION
Michel (1,2)	1949	12 ^{a/}	21.4
Davies y Rutland (1,2)	1950	49 ^{a/}	25.8
Vorhaus, et al (1)	1950	68	17.0
Scudamore, et al (1)	1951	14	20.2
Callaway, et al (2)	1951	141	22.8
Hamblin y Marchand (1)	1951	11 ^{a/}	25.8
Wolfsie y Winter (16)	1952	255 ^{a/}	12.3
Fremont-Smith et al (1)	1952	20 ^{a/}	25.3
Sleisinger et al (1)	1953	47	24.0
Augustinsson (1)	1955	141 ^{a/}	14.7
Augustinsson (1)	1955	60 ^{b/}	22.9
Rider, et al (11)	1957	12 ^{a/}	19.6
Rider, et al (11)	1957	12 ^{b/}	22.9
Yager, et al (17)	1976	10	15.1

3

a/ Muestras compuestas únicamente por individuos de sexo masculino.

b/ Muestras compuestas únicamente por individuos de sexo femenino.

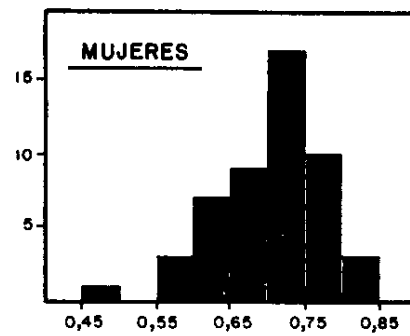
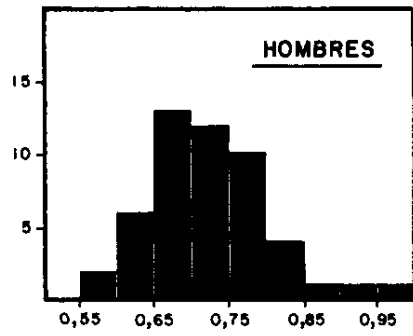
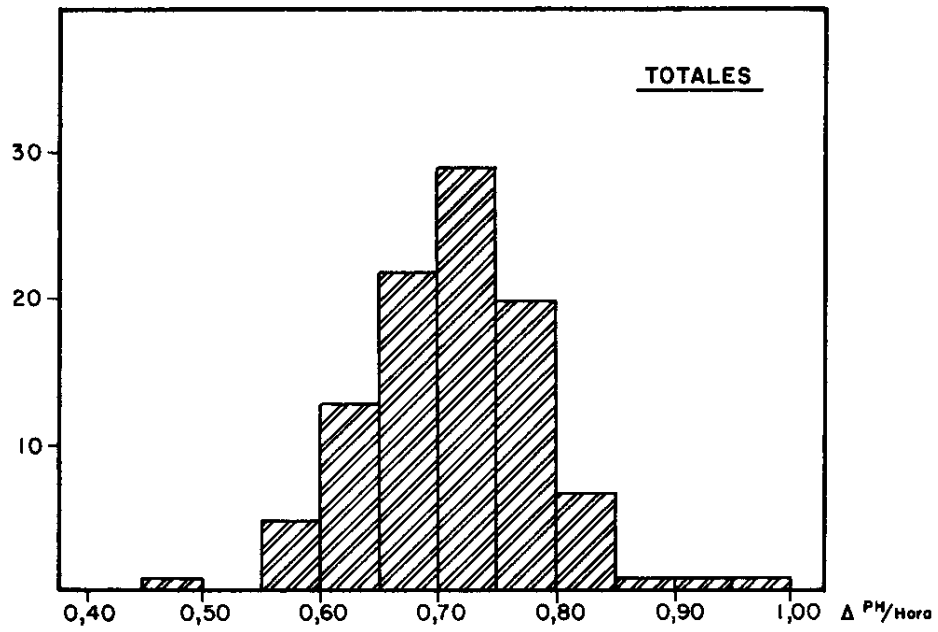


Figura 1 - Distribución de los niveles de colinesterasa en los glóbulos rojos.

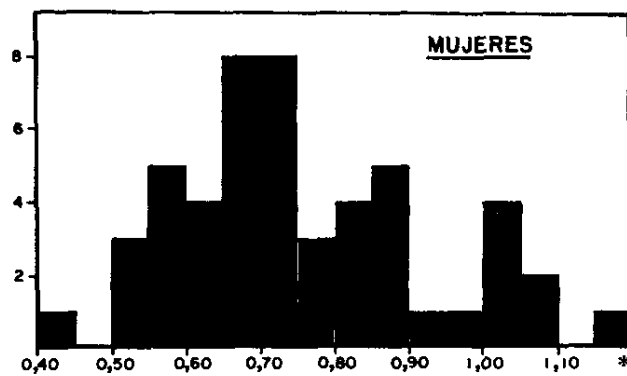
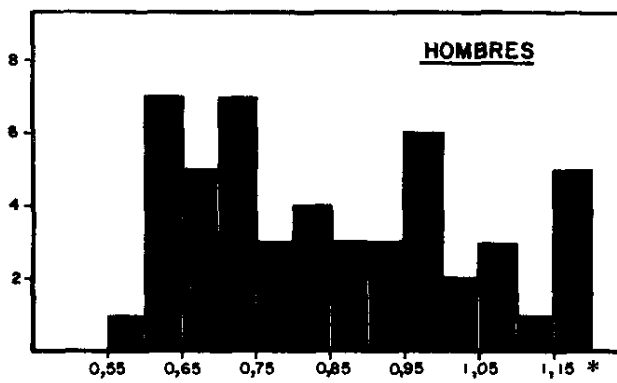
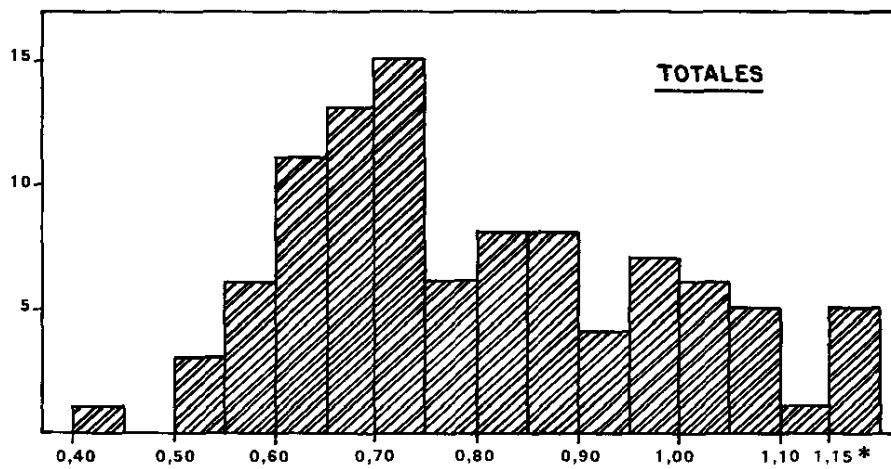


Figura 2 - Distribución de los niveles de colinesterasa en el plasma.

* Clase abierta (1,15 o más)

CUADRO 5

COEFICIENTES DE VARIACION DE LOS NIVELES DE COLINESTERASAS
DE LOS GLOBULOS ROJOS EN POBLACIONES "NORMALES"
DETERMINADOS POR VARIOS AUTORES - 1950 - 1976 -

AUTORES	AÑO DEL ESTUDIO	TOTAL DE INDIVIDUOS	COEFICIENTE DE VARIACION
Davies y Rutland (1,2)	1950	50 ^{a/}	15.4
Davies y Rutland (1,2)	1950	48 ^{a/}	15.9
Scudamore, Vorhaus y Kark (1)	1951	14	14.9
Callaway, et al (2)	1951	145	15.4
Hamblin y Marchand (1)	1951	11 ^{a/}	6.5
Wolfsie y Winter (16)	1952	255 ^{a/}	10.6
Augustinsson (1)	1955	116 ^{a/}	14.3
Augustinsson (1)	1955	47 ^{b/}	13.7
Rider, et al (11)	1957	12 ^{a/}	10.6
Rider, et al (11)	1957	12 ^{b/}	10.9
Yager, et al (17)	1976	10	8.5

a/ Muestras compuestas únicamente por individuos de sexo masculino

b/ Muestras compuestas únicamente por individuos de sexo femenino.

CUADRO 6

LIMITES DE CONFIANZA PARA LOS NIVELES DE COLINESTERASAS
SANGUINEAS EN EL GRUPO ESTUDIADO
(al 95 por ciento)

CARACTERISTICAS	GRUPO COMPLETO	HOMBRES	MUJERES
Colinesterasas			
Glóbulos Rojos	0,71 ± 0,0156	0,72 ± 0,0217	0,70 ± 0,0134
Coninesterasas			
Plasma	0,81 ± 0,0392	0,86 ± 0,0582	0,78 ± 0,0471

BIBLIOGRAFÍA

1. Augustinsson, K.B. The Normal Variation of Human Blood Cholinesterase Activity. *Acta Physiol. Scand V*: 1955;35:40-52.
2. Callaway, S.; Davies, D. R.; Rutland, J.P. Blood Cholinesterase Levels and Range of Personal Variation in a Health Population. *Brit. Med. J.* 1951; 2:812-816.
3. Clyne, R. M.; Shaffer, C.B. Electrometric Method for Determination of Red Blood Cell and Plasma Cholinesterase Activity. *Toxicological Information. Cyanamid Organophosphate Pesticides*. Third Edition. American Cyanamid Co. (sin año); 40-44.
4. Davies, J.E. *Pesticides Protection. A Training Manual for Health Personnel*. University of Miami. School of Medicine. 1976; 30-32.
5. Frankel, S., Reitman, S.; Sonnenwirth, A.C. *Gradwohl's Clinical Laboratory Methods and Diagnosis*. St. Louis: Mosby Company. 1970.
6. Gage, J.C. The Significance of Blood Cholinesterase Activity Measurements. *Residue Reviews*. 1967; 18:159-173.
7. Grob, D.; Lilienthal, J.L.; Harvey, A.M.; James, B.F. The Administration of di-isopropylfluorophosphomate to Man. *Bull. Johns Hopkins Hospital*. 1947;81:217-218.
8. Maroto, I.M.; Ramírez, F., Zúñiga, C.M. Variabilidad intraindividual de la actividad de las colinesterasas sanguínea en una muestra humana costarricense. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* (Costa Rica) 1984; 5:14-21.
9. Michel, H. O. An Electrometric Method for the Determination of Red Blood Cell and Plasma Cholinesterase Activity. *J. Lab. Clin. Med.* 1949; 34:1564-1568.
10. Quintana, C. *Estadística elemental*. Ed. Universitaria. Universidad de Costa Rica. 1981; 110-111.
11. Rider, J.A.; Hodges, J.L. Swader, J.; Wiggins, A.D. Plasma and Red Cell Cholinesterase in 800 Healthy Blood Donors. *J. Lab. Clin. Med.* 1957; 50:376-381.
12. Sawitsky, A.; Fitch, H.M.; Meyer. L.M. A study of Cholinesterase Activity in the Blood of Normal Subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 1948; 33:203-206.
13. Serat, W.F.; Mengle, D.C. Quality Control in the Measurement of Blood Cholinesterase Activities Among Persons Exposed to Pesticides. *Bull. Environ. Cont. Toxicol.* 1973;9:24-27.
14. Vandekar, M. Minimizing occupational exposure to pesticides: Cholinesterase determination and organophosphorus poisoning. *Residue Reviews*. 1980; 75:75-76.
15. Vega, S.; Rodríguez, A.; Ramírez, F. Intoxicaciones con plaguicidas en la zona del Pacífico Seco, Costa Rica. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* (Costa Rica) 1983; 4(2): 7-11.
16. Wolfsie, J.H., Winter, F.D. Statistical Analysis of Normal Human Red Blood Cell and Plasma Cholinesterase Activity Values. *Arch. Industr. Htg. Occup. Med.* 1952; 6:43-49.
17. Yager, J.; McLean, H.; Hudes, M.; Spear, R.C. Components of Variability in Blood Cholinesterase Assay Results. *J. Occup. Med.* 1976; 18:242-244.