

## VARIABILIDAD INTRAINDIVIDUAL DE LA ACTIVIDAD DE LAS COLINESTERASAS SANGUINEAS EN UNA MUESTRA HUMANA COSTARRICENSE ☆

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

Key Word Index: Blood cholinesterase

### RESUMEN

*Se investiga la importancia de los dos componentes de variación de la actividad de las colinesterasas sanguíneas; la variación intraindividual y la interindividual, en 13 individuos no expuestos a los plaguicidas. Se utiliza el método de Michel.*

*Para determinar la magnitud de estos componentes de variación, se hace un análisis de variancia, encontrándose que los factores son importantes tanto en la actividad del plasma como en la de los glóbulos rojos; y que la mayor parte de esta variabilidad total se debe a la variancia entre los individuos.*

*Los resultados de este estudio, al comparar los coeficientes de variación, son semejantes a los obtenidos por otros autores. [Rev. Cost. Cienc. Méd. 1984; 5(2):150-157].*

### INTRODUCCION

La medición de la actividad de las colinesterasas sanguíneas de los individuos, constituye una valiosa fuente de información sobre el estado de salud de las personas que se exponen a los plaguicidas organofosforados.

La variabilidad total de los niveles de colinesterasas sanguíneas, en un grupo de individuos, tiene dos componentes básicos: la interindividual debida a las diferencias entre los individuos, y la intraindividual, dentro de los individuos.

En la mayoría de las investigaciones, se han determinado las variaciones interindividuales de los niveles de colinesterasas, en individuos no expuestos a los plaguicidas organofosforados, encontrándose una variación muy amplia (3,7). Pocos estudios se han realizado sobre la variación intraindividual de las colinesterasas sanguíneas.

La variación intraindividual ha sido atribuida a una variación básica individual, al error experimental de las mediciones y a variaciones temporales individuales de origen desconocido (4). Actualmente, no existe un consenso entre los investigadores, que indique si este componente de variación es importante o no. Sin embargo, se conoce que una disminución en el nivel de colinesterasas puede indicar una inhibición de las colinesterasas sanguíneas, causada por la presencia de plaguicidas organofosforados en el organismo. Esta disminución también puede ser producto del error experimental y la variación intraindividual, lo cual conduciría a un diagnóstico equivocado.

La finalidad de esta investigación es determinar la importancia de la variación intraindividual de las colinesterasas del plasma y de los glóbulos rojos, en una muestra

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

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

de individuos humanos costarricenses no expuestos a los plaguicidas. Este trabajo es además un complemento de la investigación: "Actividad de las colinesterasas sanguíneas en una población de referencia costarricense" (7).

## **MATERIALES Y METODOS**

Se hizo un seguimiento del nivel de colinesterasas sanguíneas en una muestra de 13 adultos voluntarios, aparentemente sanos, costarricenses, no expuestos a los plaguicidas (11 hombres y 2 mujeres), del personal académico y administrativo de la Facultad de Ciencias de la Tierra y el Mar, de la Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica, cuyas edades estaban comprendidas entre los 21 y los 40 años.

Se seleccionaron individuos en buen estado de salud y que en los últimos años no habían padecido de enfermedades como hemorragias, anemia, paludismo o hepatitis, que pudieran afectar los niveles de colinesterasas sanguíneas (2, 3).

Se obtuvo 6 muestras por individuo, con una extracción de 5 ml de sangre venosa cada 15 días, durante los meses de marzo a mayo de 1982.

Los análisis de colinesterasas se hicieron en el laboratorio de Contaminantes de la Escuela de Ciencias Ambientales de la Universidad Nacional, utilizando el método electrométrico de Michel (5), el cual emplea como sustrato, el cloruro de acetilcolina. Las muestras de sangre se separaron por medio de centrifugación en plasma y glóbulos rojos, y se mantuvieron congelados, durante un período aproximado de 15 días antes de hacer los análisis respectivos.

Siempre que se emplearon los pH metros (Beckman 3.500 y Corning 10), se calibraron a dos puntos con sustancias amortiguadoras de referencia de 7.00 pH y 9.00 pH, a una temperatura de 25°C, y se controló su precisión.

Los análisis se realizaron por cuadruplicado, rechazándose aquellos cuyo coeficiente de variación resultó superior a un 2 por ciento. Se emplearon dos testigos para controlar la hidrólisis "espontánea" del sustrato.

Cada vez que se tomó una muestra de sangre, se determinó el hematocrito.

Los datos fueron analizados utilizando los Sistemas INFOSTATS/STATISTICS y el MINITAB, en la computadora de la Universidad Nacional.

## **RESULTADOS**

Los resultados de los análisis de colinesterasas del plasma y los glóbulos rojos, se presentan en los Cuadros 1 y 3 respectivamente; El valor del hematocrito corresponde a una media aritmética de dos análisis (Cuadro 5).

Con los datos de dichos cuadros, se realizó un análisis de variancia con el propósito de separar los componentes de variabilidad, resultados que se presentan en los Cuadros 2, 4 y 6.

En el Cuadro 2 se aprecia que tanto la variabilidad entre individuos como la variabilidad debida a cambios diarios del laboratorio (días) son factores importantes en la variabilidad total de los análisis de colinesterasas en el plasma (significativos a menos del 1%).

El Cuadro 4 muestra los resultados del análisis de variancia para colinesterasas en glóbulos rojos, apreciándose también la importancia de los dos factores mencionados anteriormente (significativos a menos del 5%).

Sin embargo, la proporción de la variabilidad total debida a los cambios diarios del laboratorio es únicamente de un 2.8 por ciento en el plasma, y de 5.2 por ciento en

glóbulos rojos, resultados que confirman los controles de calidad llevados a cabo en el laboratorio. Como la actividad de las colinesterasas sanguíneas puede verse afectada por enfermedades como la anemia (2,3) entonces el hematocrito también fue investigado. El análisis de variancia para el hematocrito (Cuadro 6) muestra la importancia del componente de la variabilidad entre individuos, y la no significancia del componente: cambios diarios del laboratorio; aspecto que se confirma aún más, al observar la proporción de la variabilidad total debida a dicho componente, que es de un 23 por ciento. En los tres análisis de variancia, se observa que la variabilidad debida a los individuos es de mayor magnitud que la debida a los días y al error residual.

**CUADRO 1**

**ANALISIS DE COLINESTERASAS EN EL PLASMA**  
(  $\Delta$  pH/hora/0.02 ml de plasma )

<b>MUESTRA PERSONA</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>MEDIA TOTAL P/ INDIVIDUO</b>
1	0.92	0.87	0.95	0.95	1.10	1.08	0.98
2	0.73	0.86	0.81	0.92	0.81	0.87	0.83
3	0.79	0.94	0.86	0.92	0.97	0.87	0.89
4	0.81	0.97	0.90	0.91	0.99	0.93	0.92
5	0.37	0.49	0.46	0.52	0.50	0.47	0.47
6	0.92	0.83	0.80	0.92	0.79	0.86	0.85
7	0.68	0.83	0.81	0.81	0.82	0.82	0.79
8	1.17	1.10	1.13	1.17	1.25	1.21	1.17
9	0.93	0.95	0.92	0.99	1.08	1.03	0.98
10	0.77	0.73	0.76	0.75	0.85	0.87	0.79
11	0.89	0.83	0.90	0.89	0.87	0.83	0.87
12	0.55	0.65	0.52	0.65	0.65	0.60	0.60
13	0.63	0.70	0.59	0.64	0.66	0.62	0.64
<b>MEDIA TOTAL ENTRE INDIVIDUOS</b>	<b>0.78</b>	<b>0.83</b>	<b>0.80</b>	<b>0.85</b>	<b>0.87</b>	<b>0.85</b>	<b>0.83</b>

CUADRO 2

ANALISIS DE VARIANCIA PARA LAS COLINESTERASAS DEL PLASMA

FUENTE VARIACION	GRADO DE LIBERTAD	SUMA CUADRADOS	CUADRADO MEDIA	F
Personas	12	2.384	0.1987	76.423 (*)
Días	5	0.075	0.0151	5.808 (*)
Error	60	0.153	0.0026	
<b>TOTAL</b>	<b>77</b>	<b>2.612</b>		

\* Significativos a menos del 1 %

Proporción de la suma cuadrados debida a las personas	0.9127
Proporción de la suma cuadrados debida a los días	0.0287
Proporción de la suma cuadrados debida a error	0.0584
Estimador de la variancia debida a las personas	0.0151
Estimador de la variancia debida a los días	0.00208
Estimador de la variancia debida al error	0.0026

CUADRO 3

ANALISIS DE COLINESTERASAS EN LOS GLOBULOS ROJOS

( Δ pH/hora/0.02 ml de glóbulos rojos)

MUESTRA PERSONA	1	2	3	4	5	6	MEDIA TOTAL P/INDIVIDUO
1	0.79	0.73	0.77	0.76	0.88	0.89	0.80
2	0.66	0.60	0.66	0.67	0.65	0.68	0.65
3	0.67	0.71	0.75	0.70	0.77	0.68	0.71
4	0.80	0.84	0.92	0.89	0.81	0.90	0.86
5	0.81	0.82	0.82	0.78	0.82	0.91	0.83
6	0.74	0.68	0.68	0.73	0.70	0.72	0.71
7	0.69	0.71	0.66	0.69	0.62	0.71	0.68
8	0.63	0.66	0.64	0.65	0.60	0.71	0.65
9	0.78	0.80	0.84	0.78	0.73	0.80	0.79
10	0.71	0.60	0.72	0.75	0.77	0.71	0.71
11	0.73	0.62	0.68	0.79	0.72	0.72	0.71
12	0.77	0.74	0.74	0.80	0.73	0.82	0.77
13	0.82	0.83	0.81	0.88	0.80	0.83	0.83
<b>MEDIA TOTAL ENTRE INDIVIDUOS</b>	<b>0.74</b>	<b>0.72</b>	<b>0.74</b>	<b>0.76</b>	<b>0.74</b>	<b>0.77</b>	<b>0.75</b>

**CUADRO 4**  
**ANALISIS DE VARIANCIA PARA LAS COLINESTERASAS**  
**DE LOS GLOBULOS ROJOS**

FUENTE VARIANCIA	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA CUADRADOS	CUADRADOS MEDIO	F
Personas	12	0.356	0.0297	18.563 (*)
Días	5	0.025	0.0050	3.125 (**)
Error	60	0.097	0.0016	
<b>TOTAL</b>	<b>77</b>	<b>0.478</b>		

\* Significativo a menos del 1 %

\*\* Significativo a menos del 5 %

Proporción de la suma de cuadrados debida a las personas	0.7448
Proporción de la suma de cuadrados debida a los días	0.0523
Proporción de la suma de cuadrados debida al error	0.2029
Estimador de la variancia debida a las personas	0.00216
Estimador de la variancia debida a los días	0.00057
Estimador de la variancia debida al error	0.0016

**CUADRO 5**  
**ANALISIS DEL HEMATOCRITO**

(El hematocrito es el porcentaje que expresa la relación entre la altura de la columna de glóbulos rojos en mm. y la altura total de la muestra de sangre, después de la centrifugación)

PERSONA \ MUESTRA	MUESTRA						MEDIA TOTAL P/INDIVIDUO
	1	2	3	4	5	6	
1	45	45	46	47	46	46	46
2	43	45	45	46	45	46	45
3	46	45	45	46	48	48	46
4	48	47	47	48	48	47	47
5	41	41	40	41	38	40	40
6	41	43	42	43	42	42	42
7	46	48	47	48	47	47	47
8	45	42	42	45	46	45	44
9	46	47	44	48	46	47	46
10	45	47	45	47	45	48	46
11	50	46	48	49	51	49	49
12	48	49	49	49	48	47	48
13	44	47	43	43	45	42	44
<b>MEDIA TOTAL ENTRE INDIVIDUOS</b>	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>45</b>	<b>46</b>	<b>46</b>	<b>46</b>	<b>46</b>

CUADRO 6

ANALISIS DE VARIANCIA PARA EL HEMATOCRITO

VARIACION	GRADOS DE LIBERTAD	SUMA CUADRADOS	CUADRADOS MEDIA	F
Personas	12	430.05	35.84	25.063 (*)
Días	5	13.38	2.68	1.87
Error	60	85.95	1.43	
<b>TOTAL</b>	<b>77</b>	<b>529.38</b>		

\* Significativa a menos del 1 %

Proporción de la suma de cuadrados debida a las personas	0.8124
Proporción de la suma de cuadrados debida a los días	0.0252
Proporción de la suma de cuadrados debida al error	0.1624
Estimador de la variancia debida a las personas	2.647
Estimador de la variancia debida a los días	0.2083
Estimador de la variancia debida al error	1.43

## DISCUSION

La importancia de conocer la variación intraindividual en la actividad normal de las colinesterasas sanguíneas, es fundamental para la identificación de posibles disminuciones de los niveles normales, producidos por la presencia de los plaguicidas organofosforados en el organismo.

Con el fin de comparar los resultados de este estudio con otros semejantes, fue necesario estimar coeficientes de variación, dado que no todos los autores han utilizado las mismas unidades de medición.

La variabilidad intraindividual\* de las colinesterasas en el plasma medida por el coeficiente de variación es de 8.24 por ciento; en los glóbulos rojos dicho coeficiente es de 6.21 por ciento; valores semejantes a los obtenidos por Callaway *et al* (1) es de 8.5 por ciento y 6.6 por ciento para el plasma y los glóbulos rojos, respectivamente.

Otros autores han determinado valores de mayor magnitud, como Yager *et al* (8) 14.4 por ciento en el plasma y 10 por ciento en los glóbulos rojos y Gage (3, 4) 10.3 por ciento en el plasma y en los glóbulos rojos.

La variabilidad de las colinesterasas en el plasma debida a diferencias interindividuales medida por el coeficiente de variación, es de 14.8 por ciento; en los glóbulos rojos es de 6.20 por ciento; valores semejantes a los obtenidos por Gage (3) de 17 por ciento y 7 por ciento y por Yager *et al* (8) de 15.1 por ciento y 8.5 por ciento para el plasma y los glóbulos rojos, respectivamente.

\* Medida por el componente días y el error residual del análisis de variancia.

Respecto al hematocrito, se determinó que la variabilidad intraindividual, medida por el coeficiente de variación, es de 2.88 por ciento, coeficiente que aumenta al medir la variabilidad interindividual a 3.54 por ciento.

De los resultados anteriores, se observa que los coeficientes de variación, en este estudio, que miden variabilidad intraindividual, son de menor magnitud que los obtenidos por otros autores en investigaciones similares. Esto posiblemente se deba al control de calidad aplicado en el laboratorio, cuyo efecto fue reducir la variación debida a los cambios diarios del laboratorio (días).

La variación intraindividual de las colinesterasas sanguíneas resultó menor que la variación interindividual, lo cual concuerda con los resultados de Sawitsky *et al* (6). De acuerdo a los estimadores de las variancias, obtenidas en este estudio, si no se utiliza un procedimiento para controlar por completo la variabilidad debida a los cambios diarios del laboratorio, (días), una medición de la colinesterasa en el plasma en dos días consecutivos, para un mismo individuo, deben diferir por lo menos en 0.11\* para concluir que existe una diferencia significativa al nivel del 5 por ciento, en por lo menos 0.074\* para glóbulos rojos y en 2.04 para el hematocrito. En conclusión, cuando se investiga la actividad de las colinesterasas sanguíneas en individuos expuestos a los plaguicidas organofosforados, se deben considerar las variaciones intraindividuales normales de los individuos, componente importante en la variación total de los niveles de las colinesterasas sanguíneas.

### ABSTRACT

*The importance of the two components of variation of the activity of the blood cholinesterases was investigated: the variation within individuals and the variation between individuals, in 13 volunteers who were not exposed to pesticides. Michel's method was used.*

*Analysis of variance was used to determine the magnitude of these components of variability.*

*It was found that both components are important in the activity of the blood cholinesterases, in plasma as well as in red blood cell, but most of the variability is due to variation between individuals. The results of this study, comparing the coefficients of variation, are similar to those obtained by other authors.*

### AGRADECIMIENTOS

Nuestro agradecimiento al grupo de personas de la Facultad de Ciencias de la Tierra y el Mar, que tan gentilmente donaron las muestras de sangre para realizar esta investigación.

Y al personal del Centro de Cómputo de la Universidad Nacional por su valiosa colaboración.

---

\* Utilizando como unidades de medida la  $\Delta\text{pH}/\text{hora}/0.02$  ml. de glóbulos rojos o plasma.

## BIBLIOGRAFIA

1. Callaway, S, Davies, D.R., Rutland, J.P. Blood cholinesterase levels and Range of Personal Variation in a Healthy Adult population. *Brit. Med. J.* 1951; 2:812-816.
2. Davies, J. E. *Pesticides Protection. A training Manual for Health Personnel.* Universidad de Miami. Scholl of Medicine. 1976; 30-32.
3. Gage, J. C. The significance of Blood Cholinesterase Activity Measurements. *Residues Rev.* 1967; 18:159-173.
4. Gage, J.C. Blood Cholinesterase Values in Early Diagnosis of Excessive Exposure to phosphorus Insecticides. *Brit. Med. J.* 1955; 1:1370-1372.
5. 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.
6. Sawitsky, A.M., Fitch, M, Meyer, L.M. A study of Cholinesterase Activity in the Blood of Normal Subjects. *J. Lab. Clin. Med.* 1948; 33:203-206.
7. Vega, S., Maroto, I., Zúñiga, C., Ramírez, F. Actividad de las Colinesterasas sanguíneas en una población de referencia Costarricense. *Rev. Cost. Cienc. Méd.* (Costa Rica) 1984; 5(2):22-33. prensa).
8. Yager, J., McLean, A, Hudes, M, Spear, R.C. Components of Variability in Blood Cholinesterase Assay Results. *J. Occup. Med.* 1976; 18:242-244.