



DEPARTAMENTO DE GENETICA

FACULTAD DE BIOLOGIA

ESTUDIO GENETICO DE LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA EN EL HOMBRE

Vº. Bº.

*F. Pezant*

Tesina realizada por:  
FRANCISCO MESTRES NAVAL  
para optar al grado de  
Licenciatura en Biología  
Barcelona, 1983.

BIBLIOTECA DE LA UNIVERSITAT DE BARCELONA



0701552336



## 1. AGRADECIMIENTOS

Creo que es obligado dar mi gratitud a las personas cuya intervención ha sido fundamental para llevar a buen término la presente tesina:

- Dr. Antonio Prevosti: Director del presente trabajo, que con su gran conocimiento y experiencia en la Genética, unido al aporte de sugerencias y a su rigor científico, ha sido un puntal muy importante en mi labor.

- Ddo. Manuel López: Que me supo aconsejar en innumerables ocasiones y también por facilitarme uno de sus programas informáticos, que debidamente acoplado, ha sido una eficaz herramienta.

- Dr. José M<sup>a</sup> Soler: Traumatólogo y gran conocedor de la escoliosis idiopática y que con su concurso he podido acceder a fuentes de información y de datos.

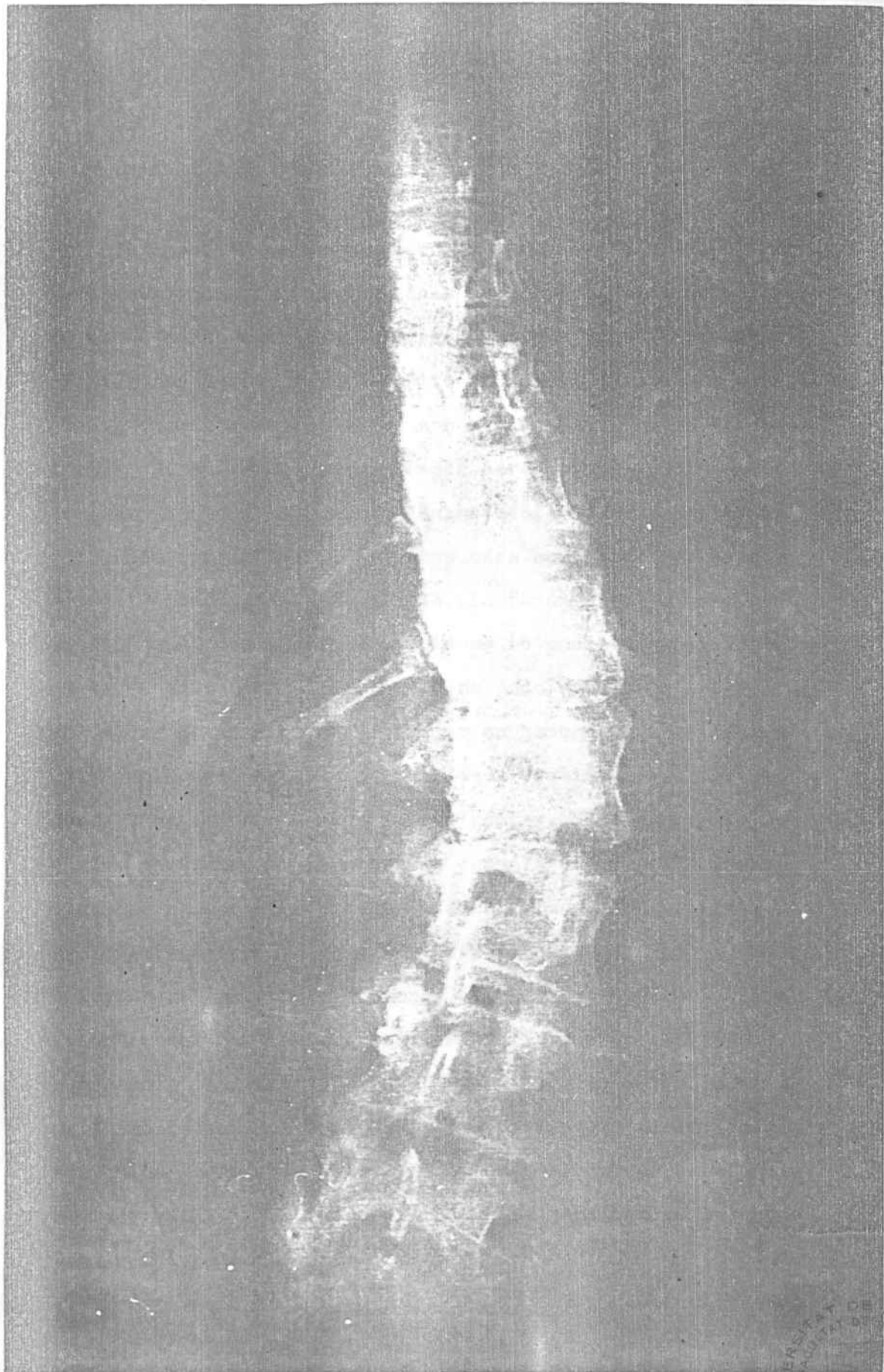
- Dr. José Pons: Que con la amabilidad que le caracteriza me comentó importantes aspectos estadísticos de la técnica de los pares de hermanos.

- En fin, a todas las personas que en mayor o en menor medida han colaborado en esta tesina, aunque sólo haya sido con su apoyo moral.

INDICE  
=====

|  | <u>Página</u> |
|--|---------------|
| 1. AGRADECIMIENTOS   |               |
| 2. INTRODUCCION .....                                      | 2             |
| 2.1. Generalidades .....                                   | 2             |
| 2.2. Tipos de escoliosis .....                             | 4             |
| 2.3. Literatura científica .....                           | 9             |
| 3. MATERIALES  |               |
| 3.1. Historias clínicas .....                              | 19            |
| 3.2. Encuestas a enfermos .....                            | 24            |
| 3.3. Arboles genealógicos .....                            | 27            |
| 4. METODOS   |               |
| 4.1. Tablas de contingencia .....                          | 28            |
| 4.2. Medias y desviaciones típicas en la<br>altura .....   | 29            |
| 4.3. Test de la t de Student .....                         | 29            |
| 4.4. Correlaciones .....                                   | 30            |
| 4.5. Técnica de los "sib pairs" .....                      | 30            |
| 5. RESULTADOS E INTERPRETACION                             |               |
| 5.1. Recuentos a partir de las historias<br>clínicas ..... | 43            |

|   |     |
|---|-----|
| 5.2. Encuestas a afectados .....        | 67  |
| 5.3. Arboles genealógicos .....         | 77  |
| <br>                                    |     |
| 6. DISCUSION                            |     |
| 6.1. Discusión de temas generales ..... | 81  |
| 6.2. Discusión sobre la herencia .....  | 86  |
| 6.3. Tipo de herencia .....             | 91  |
| <br>                                    |     |
| 7. SUGERENCIAS .....                    | 101 |
| <br>                                    |     |
| 8. CONCLUSIONES .....                   | 105 |
| <br>                                    |     |
| 9. BIBLIOGRAFIA .....                   | 108 |
| <br>                                    |     |
| APENDICE .....                          | 116 |

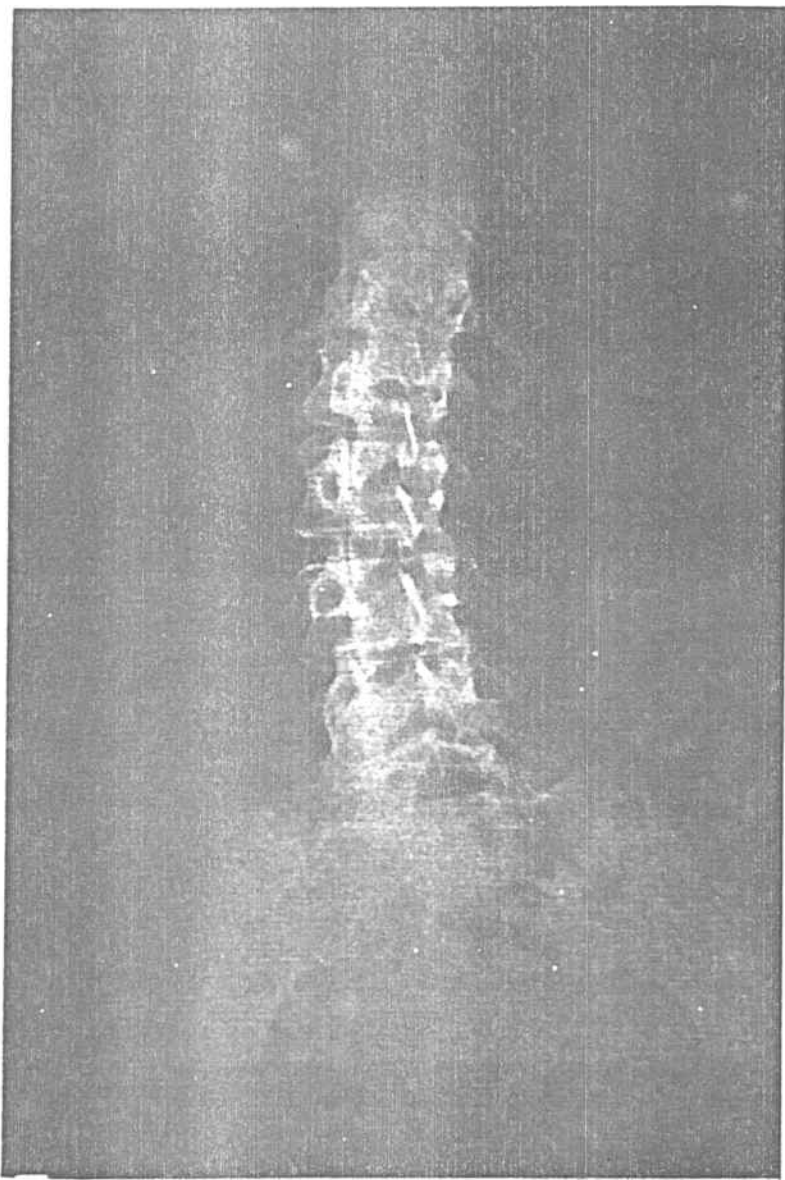


## 2. INTRODUCCION

### 2.1. Generalidades

En los últimos años numerosas ramas de la Genética han experimentado notables y a veces espectaculares avances. Pero no es menos cierto que persisten muchas incógnitas en el apasionante ámbito de la Genética humana. Tanto es así que muchas anomalías patológicas son mal conocidas y se discute incluso si en verdad poseen bases hereditarias. Ello se debe ciertamente a la restricción metodológica que impide la obtención irrefutable de pruebas para confirmar las hipótesis del investigador. En efecto, la fundamental prueba en Genética, el cruce entre individuos no puede ser dirigido en la especie humana. Por si fuera poco no siempre es fácil saber si el síndrome a tratar es homogéneo o si bien se está englobando patologías debidas a distintas causas pero con rasgos comunes bajo un mismo nombre. Si acontece lo segundo, es decir, si de hecho se estudia un grupo de enfermedades no se obtendrán previsiblemente resultados claros.

Teniendo presentes estas dificultades me fijé en una patología que presentaban algunos amigos míos dentro del club deportivo al que pertenecemos. Me refiero a la escoliosis, en concreto a la denominada idiopática. Mi afán por conocer si existían indicios hereditarios fue en aumento al ir leyendo artículos sobre este tema. Tal es pues el origen de mi interés por realizar este estudio sobre la genética de la escoliosis idiopática.



Faint, illegible text visible through the paper, appearing as ghosting or bleed-through from the reverse side. The text is too light and blurry to be transcribed accurately.

## 2.2. Tipos de escoliosis

La escoliosis, como primera aproximación, es lo que la gente conoce como "espalda desviada". A nivel popular la "espalda desviada" se considera como una anomalía común y no grave, por lo que muchas veces no se la toma en su debida cuenta. Ello es un grave error ya que desgraciadamente en bastantes casos es evolutiva y conduce a deformaciones severas. Si estos no son debidamente tratados pueden incluso desembocar en serios problemas clínicos, por ejemplo respiratorios, para el paciente o hasta conducirlo a la muerte en una mediana edad. Es por ello útil el conocimiento de su modo de herencia para poder prestar atención desde temprana edad a individuos con alto riesgo de padecer este defecto físico.

En amplios círculos de la población se cree que la escoliosis es una enfermedad moderna, que aparece en los niños debido a ciertos hábitos posturales. Pero ello no es así, puesto que trabajos paleopatológicos ( J. Dastugue, 1982 ) han revelado que la escoliosis es un mal antiguo. Este autor presenta dos casos, uno de un sujeto de Saint - Martial de Limoges con curvas patológicas muy graves. Otro es mucho más antiguo, de hace unos 10.000 años, proveniente de Rocheval y en el que además de la curvatura espinal se aprecia la rotación de las vertebras. Es evidente que el sentarse mal en un pupitre, o cargar con libros pesados, en nada benefician a la buena salud de la columna, pero no puede decirse que estos sean los únicos causantes de la escoliosis. Este punto ya fue comentado por un experto en el estudio de este defecto



físico, el doctor J. I. P. James ( 1973 ).

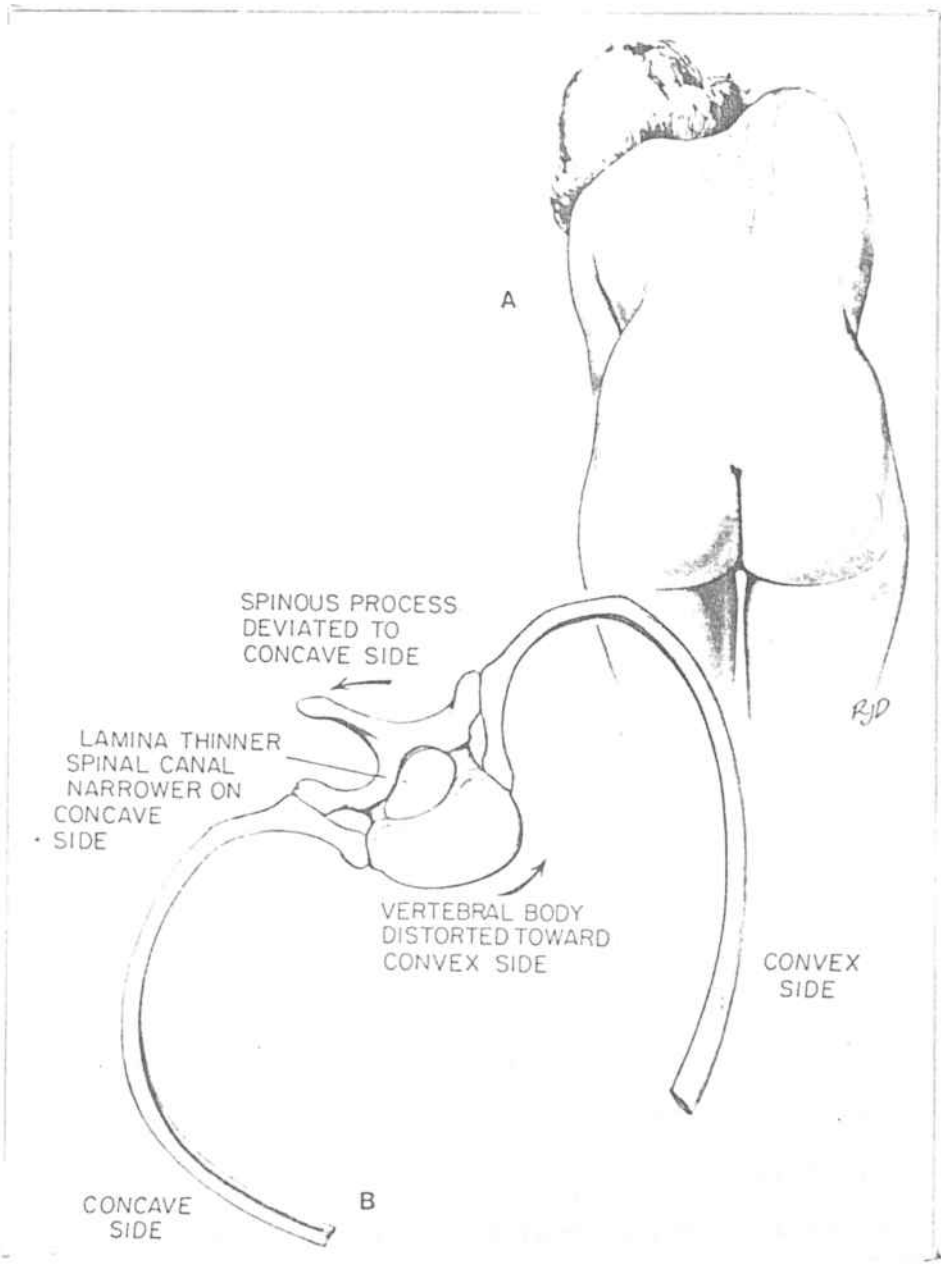
Penetrando en niveles más especializados hay que ver que se entiende por escoliosis. Se define como una curvatura lateral de la columna a la vez que acontece una rotación de las vertebrae. Es, además, una deformación fija y no corregible. La curvatura puede oscilar desde un defecto suave hasta llegar a ser una deformación severa, que como antes se ha comentado puede conducir a la muerte. La base patológica no es la misma para los diferentes tipos de escoliosis y ésta no siempre es bien conocida.

Clasificando las escoliosis por grupos nos encontramos con estas subdivisiones:

La escoliosis poliomiélica que acontece como resultado del ataque vírico que produce una parálisis asimétrica de los músculos intercostales y del tronco. La llamada congénita, que es el resultado de malformaciones congénitas en las vertebrae. Las neurógenas, provocadas por profundos defectos del sistema nervioso. Existen escoliosis secundarias a una enfermedad hereditaria. Este es el caso de la siringomelia, la ataxia de Friedreich, la neurofibromatosis, el síndrome de Marfan, la homocistinuria, ciertas miopatías, enfermedades óseas constitucionales, etc. Por último cabe citar el caso más numeroso y que será el objeto del presente trabajo, la escoliosis idiopática. Su diagnóstico sólo se puede hacer después de haber descartado todas las otras causas mencionadas de escoliosis. Su patología es, pues, desconocida. No se sabe su etiología a pesar de observarse la tendencia de la columna a curvarse. Tampoco la escoliosis idiopática es un gru-

po homogéneo. Existen variaciones según la edad de diagnóstico, por ello suele dividirse ( Wynne - Davies, 1968 ) en tres grupos: infantil ( desde el nacimiento hasta los tres años ), la juvenil ( desde los cuatro a los nueve años ) y la adolescente ( desde los 10 años hasta el final del crecimiento ). Esta clasificación es ampliamente usada por muchos autores. Otra forma de clasificar el grupo idiopático es según el curso de la enfermedad. Así encontramos el grupo resolutorio de nacimiento y el evolutivo, que ya por ello forman entidades diferenciadas ( Bonaiti y col., 1976 ). La presente tesina versará sobre este último grupo y en cuanto a las edades se estudiará desde los 7 años en adelante. Su etiología no es bien conocida, pero presenta unos rasgos característicos que permiten definir en parte a la enfermedad. Su incidencia es más acusada en las hembras. Efectivamente, en la mayoría de trabajos el "sex ratio" o relación sexual está claramente decantado hacia el sexo femenino. La evolución del síndrome sufre un desfavorable aumento en su severidad un poco antes de la pubertad. Este hecho es también citado por diversos autores y se mira que relación hay entre la edad de pubertad del paciente y la edad en que se le diagnostica su escoliosis idiopática. Hay científicos que encuentran gran relación y otros que no. Se han citado por otra parte diferencias hormonales. Así Young y Blair ( 1973 ) encuentran relación entre una secreción anormal de estrógenos y la escoliosis idiopática en muchachas. Dickson ( 1973 ) y Neugebauer ( 1973 ) usan estrógenos en el tratamiento de pacientes femeninos para detener el crecimiento y se lograron resultados

esperanzadores reduciendo el tiempo de uso del corsé. Hay pruebas que parecen indicar una mayor secreción de hormona del crecimiento en las chicas afectadas ( Willner y col. en 1974 ). Paralelamente a ello existen autores que indican que las afectadas, si se corrige la medida por su curvatura, son más altas que las muchachas control. Se aprecia una tendencia a tener la columna más larga y más esbelta que en los individuos normales ( Skogland y Miller, 1982 ). Por todo ello se piensa que una causa importante de esta enfermedad puede ser en la mayoría de casos una desviación del patrón normal del crecimiento. Un poco antes de la pubertad acaecería un pronto y vigoroso desarrollo. Es decir, el periodo puberal de acelerado crecimiento empezaría antes en las niñas con escoliosis idiopática.



A. Paciente con escoliosis dorsal derecha. Es de destacar la asimetría de la caja torácica y la deformación rotacional de las costillas.

B. Sección de la caja torácica donde se aprecia la deformación.

### 2.3. Literatura científica

A continuación se exponen los resúmenes de los trabajos de los principales autores sobre el tema.

-. F. V. De George y R. L. Fisher (1967) realizaron un estudio en Nueva York. Enviaron unos cuestionarios a enfermos y a ex-enfermos y éstos los volvieron a remitir, rellenos, a los autores. Valoraron curvas de  $10^2$  o más. El estudio lo centraron en 54 varones y 392 hembras de tipo caucásico. Como observaron una relación sexual elevada trabajaron con los dos sexos de forma separada. El 29 % de los varones y el 17 % de las mujeres tenían un padre escoliótico. Llevaron a cabo el "simple sib method" propuesto por C. C. Li (1969) con lo que descartaron una herencia recesiva. Había un exceso de probandos nacidos de madres entre 30 y 39 años, denotándose una diferencia estadística significativa respecto a un control de una oficina federal del estado de Nueva York. Igual sucedía con el orden de nacimiento, acostumbrando a ser el probando, de forma significativa, el primero en nacer dentro de su grupo de hermanos. Rechazan la herencia dominante ya que en su estudio muchos probandos tienen a sus padres fenotípicamente normales. La incidencia de la escoliosis es mayor dentro de los grupos familiares que respecto a la población general. Ello se explica, según los autores, por la presencia de factores genéticos o bien por influencias del ambiente. Dicen no estar de acuerdo con anteriores análisis de gemelos efectuados por otros investigadores porque no llevaron a cabo pruebas radiográficas. E-

llos si las efectuaron en sus gemelos y encuentran total concordancia para las parejas monocigóticas ( que prueban que efectivamente lo son ) y para 7 de los 8 casos de parejas dicigóticas. Por ello concluyen que lo preponderante en la escoliosis idiopática son los factores ambientales maternos, en particular la edad de la madre y el orden de nacimiento. La objeción que se les puede hacer a estos científicos es que se muestran muy rigurosos en el exámen radiológico de los gemelos, pero no lo son en el estudio de los hermanos no gemelos ( cuestionarios solamente ). Por lo tanto valoran con diferente criterio las concordancias o no entre gemelos que entre hermanos cualesquiera. Es por ello que sus conclusiones no pueden ser definitivas.

- Para Wynne - Davies (1968), que es una autora que ha analizado mucho el tema, en un estudio en profundidad realizado en Edimburgo en 114 pacientes encontró que cerca de un cuarto tenían uno o más familiares afectados. La incidencia de la escoliosis idiopática entre parientes era considerablemente mayor que la encontrada en la población general ( 1,8 o/oo) La mayor incidencia se da en los parientes de primer grado ( padres, hermanos e hijos ) con un 6,94 %, luego en los de segundo ( 3,69 % ) y en los de tercer grado es de 1,55 % .

La relación sexual de los enfermos era de 7 muchachas por cada chico. Encontró un par de gemelas ( probablemente idénticas ) con escoliosis idiopática adolescente una con una curva lumbar izquierda, mientras que la otra la tenía hacia la derecha. Por todo ello deduce que hay un fuerte factor hereditario en el grupo adolescente con las características de

herencia dominante, sin embargo no descarta una herencia poligénica. Parece que la edad maternal en el parto tendría cierto efecto. Además constata la coincidencia de la escoliosis en las chicas adolescentes con cambios fisiológicos en la pubertad. Por último hace notar que de entre las anomalías asociadas las más comunes son las de tipo mental o neurológico.

-• Cowell, Hall y Mac Ewen (1969) estudiaron 320 individuos en 75 familias mostrando que un tercio de los parientes tiene curvas de más de 10°. No había herencia padre a hijo. Miraron genealogías con 4 generaciones y concluyeron que el modo de herencia era dominante. Por todo ello creen en la posibilidad de una herencia dominante ligada al sexo pero con expresividad variable y penetrancia incompleta.

-• Más tarde Mac Ewen y Cowell (1970) analizaron 177 genealogías familiares de pacientes con escoliosis idiopática. En 17 familias vistas en profundidad encontraron que la enfermedad era heredable en forma dominante ligada al sexo.

-• Filho y Thompson (1971) llevaron a cabo un estudio en Toronto analizando datos de 201 familias con escoliosis. La relación sexual es de 10 muchachas por cada chico. La edad promedio de los padres en el nacimiento de los probandos es igual que la de la población general. No había el efecto del orden de nacimiento. No se observó transmisión padre a hijo. La incidencia de la escoliosis en la población general es de 0,18 % y para los parientes de primer, segundo y tercer grado son respectivamente de 6,6 %, 1,6 %, 1,0 %, lo que hace pensar en un patrón de herencia multifactorial (poligénica).

--. Vercauteren y Rogge (1972) estudiaron un par de gemelas univitelinas con escoliosis idiopática. Realizaron muchas observaciones para demostrar que eran idénticas. Ambas eran concordantes según el tipo de escoliosis pero varía su evolución. Los padres presentaban ligeras escoliosis. A su parecer la deformación escoliótica se determina, por lo menos en parte, por un factor genético. La variación en su evolución ( medida en los grados de las curvas ) indicaría la actuación de un factor no hereditario. Ya desde su nacimiento las gemelas presentaban pequeñas diferencias de medidas anatómicas. La gemela que nació primero tenía la deformación menos grave.

--. J. I. P. James (1973) es otro especialista en el tema. Su artículo es sobre la etiología pero es interesante de cara a la genética de esta patología. Así señala de que sólo hay alguna evidencia superficial de que la postura en el colegio o el cargar con libros pesados son importantes en la génesis de la escoliosis. Nunca ha encontrado en los casos que observa de escoliosis idiopática un déficit vitamínico. Según él, la enfermedad se debería a factores genéticos y ambientales. Por la forma en que disminuye la incidencia en familiares de primer, segundo y tercer grado el factor genético parece más probable que un condicionante ambiental común a la familia. Por el hecho de que los familiares masculinos afectados sea menor que el de los femeninos no es correcto deducir que se trata de una herencia ligada al sexo, como así lo comenta el autor. Hay una asociación entre escoliosis y problemas mentales o neurológicos; así de los escolióticos



el 8 % tienen anomalías de este tipo, en concreto el 12,3 % de los varones y el 5 % de las hembras.

--. Dean Mac Ewen volvió a realizar un estudio en (1973) sobre las familias de 110 enfermos, en total 590 individuos. Sólo 22 pacientes no tenían ningún miembro afectado por la enfermedad en sus familias..Sólo había un posible caso de herencia padre a hijo, pero en este único caso, según el autor, el hijo pudo haber heredado la curva de su madre. Como en otros trabajos suyos concluye que existe una herencia dominante ligada al sexo con penetrancia incompleta y expresividad variable.

--. En otros trabajos realizados por Riseborough y Wynne - Davies (1973) en Boston estudiaron las familias de 207 pacientes. Analizaron la incidencia en los parientes de primer (15,8 % ), segundo (2,4 %) y tercer grado (1,4 %) que es mayor que la encontrada en la población general (2 - 4 o/oo). La proporción de familiares afectados en los diferentes grados de parentesco hace pensar a los autores en una herencia multifactorial, más que en una herencia dominante. La relación sexual de afectados es de aproximadamente 6 chicas por cada chico en las curvas de tipo juvenil ( 0,16 ), mientras que para las de la clase adolescente es de 0,23. Hay un caso de herencia padre a hijo lo que no hace probable la herencia ligada al sexo. Se aprecia el efecto de la edad materna.

--. En un artículo de Wynne - Davies aparecido en 1973 hacía un resumen y comentaba las diversas hipótesis hereditarias. Ella cree que la escoliosis idiopática no es un grupo homogéneo. También piensa que en los casos en que la es-

coliosis aparece en las niñas adolescentes se debería a un posible disparador ambiental relacionado con los cambios fisiológicos hormonales de la pubertad. Podría ser una herencia autosómica dominante parcialmente limitada al sexo. No existen buenas evidencias de herencia dominante ligada al sexo porque se encuentran casos de herencia padre a hijo. La autora supone, a su vez, que la etiología es probablemente multifactorial.

-. En Jerusalén, Robin y Cohen (1975) confeccionaron un árbol genealógico de una familia emigrada a Israel desde Canadá. La escoliosis aparece en 15 miembros en tres generaciones. Hay transmisión padre a hijo dos veces lo que descartaría la herencia dominante ligada al sexo. Los autores deducen que sería autosómico dominante, sin oponerse a una herencia poligénica.

-. En París, Bonaiti y col. (1976) analizaron pacientes con escoliosis en los cuales en la mayoría de los casos su curva era superior a  $20^\circ$  en un cierto momento de su evolución. Interrogaron a familiares o miraron las historias clínicas. La relación sexual era de 3,93 chicas por cada chico. No hallaron diferencias significativas de las edades parentales de los enfermos con respecto a las de la población general de la misma edad. Para las escoliosis idiopáticas adolescentes era significativa la diferencia según el orden de nacimiento respecto a los otros grupos de escoliosis idiopática ( infantil y juvenil ). El 15,9 % de los probandos presentaba otra anomalía además de la escoliosis. La incidencia de la escoliosis entre los familiares de primer grado era de 7,3 %, para

los de segundo grado era de 1,9 % y de 0,9 % para los de tercer grado. A los autores les parece que la mejor hipótesis hereditaria es la autosómica dominante por la caída de la incidencia de la escoliosis idiopática entre los distintos grados de parentesco. Pero para explicar la baja penetrancia y el exceso de muchachas creen que el carácter más bien se regula por una mezcla de genes dominantes autosómicos acompañados de poligenes. El hecho de pensar que la escoliosis idiopática es en realidad un suceso heterogéneo en su etiología hace que los autores también propongan que a lo mejor el carácter se rige por un gen dominante en unos individuos y por poligenes en otros.

- En Hungría Bellyei y col. (1977) llevaron a cabo estudios para ver la frecuencia en que se presenta la escoliosis idiopática adolescente. Hallaron que ésta era de  $5,4 \pm 0,5$  o/oo para todo tipo de casos, mientras que para los que superan los 10<sup>2</sup> era de  $2,91 \pm 0,35$  o/oo.

- Ballesteros y col. (1977) estudiaron una familia de 5 generaciones con varios miembros afectados. La familia en cuestión es descendiente de inmigrantes alemanes que residen en Puerto Varas ( Chile ). Aparentemente no hay uniones consanguíneas pero hay uniones preferenciales con la posibilidad de aumento de la endogamia. Existe un caso de transmisión padre a hijo. Por lo que se aprecia en el árbol genealógico los investigadores chilenos creen que se trata de un rasgo autosómico dominante con expresividad variable y penetrancia incompleta. Sin embargo no descartan un modelo poligénico con acumulación familiar de múltiples genes y que en oca-



siones simularían una herencia de tipo monogénica. Además cabe recordar que existen en este caso uniones preferenciales que tenderían a aumentar la homocigosis.

-. Czeizel y colaboradores (1978) estudiaron a fondo 116 pacientes con escoliosis idiopática adolescente, después de haber realizado un sondeo de 22.624 radiografías en Hungría. La incidencia era mayor entre niños de familias rurales dedicadas a la agricultura en especial de aquellos con bajo peso al nacer. Llevaron a cabo genealogías de los parientes de primer, segundo y tercer grado. Para el primer grado de parentesco la incidencia es de 5,24 % para los familiares de sexo masculino y 6,22 % para el femenino. Para los de segundo grado era de 1,36 % y de 0,77 % para los de tercer grado. La relación sexual era de un varón por 3,4 hembras para casos superiores a 10°. Suponen que la herencia es poligénica y que el desorden es más severo en la descendencia del sexo menos afectado. Hacen constar que debe tenerse precaución en las interpretaciones debido al pequeño número de casos.

-. En un trabajo llevado a cabo en Montreal por Rogala, Drummond y Gurr (1978) entre niños de 12 a 14 años encontraron que la incidencia de la escoliosis idiopática superior a los 10° era de un 2 %. La relación sexual para curvas de más de 10° era de 1,65 niñas por cada niño. Para curvas superiores a 20° salían valores de 5,4 a 1 a favor del sexo femenino, a partir de lo cual los autores deducen que el incremento de la proporción entre sexos se da al incrementarse la severidad de las curvas. Por ello los investigadores sugieren que la escoliosis está genéticamente determinada y que

acontece igual tanto para varones como para hembras; sin embargo otros factores influirían en la evolución de la curva, posiblemente hormonales. Es interesante comparar las relaciones sexuales de este trabajo con las de los también canadienses Filho y Thompson (1971).

-. En un trabajo realizado exclusivamente con gemelos Mc Kinley y Leatherman (1978) dicen poseer información sobre un par de muchachas gemelas monocigóticas. No indican en su estudio los criterios que usan para concluir que son monocigóticas. Además la gemela que nació primero presenta una malformación congénita en la segunda vértebra lumbar. Esta misma muchacha tiene una ausencia congénita del riñón izquierdo, lo que no es un argumento a favor de que las gemelas sean idénticas.

-. R. Gaertner (1979) presenta dos casos de gemelas. Deduce que son monocigóticas luego de comparar seis caracteres ( altura, peso, color de la piel, de los ojos y grupo sanguíneo A B O junto al Rh ). Las curvas eran concordantes pero de diferente severidad en los dos grupos de gemelas. Ello abonaría la idea de que la escoliosis idiopática es heredable. El hecho de que sólo una hermana no gemela de una de las parejas de gemelas tenga también escoliosis idiopática, mientras el resto de familiares son sanos hace suponer al autor una herencia multifactorial antes que una dominante.

-. Smyrnis y col. (1979) llevaron a cabo un análisis sistemático en Atenas para ver la incidencia de la escoliosis idiopática. Para las curvas de  $10^\circ$  o más los afectados eran un 1,1 % de los chicos y un 4,6 % de las chicas. No encontra-

ron correlación entre la edad de pubertad y la incidencia de la escoliosis pero si había una alta frecuencia en niñas con menarquia avanzada o retrasada. La presencia de escoliosis en niños con pelo rubio y ojos azules era el doble que en los niños de complexión morena. No habría correlación entre el peso y la altura con respecto al desarrollo de la escoliosis.

-. Keiichi Funatsu (1980) observó cincuenta familias con 101 de sus miembros con escoliosis idiopática. Para el autor el tipo de herencia no parece ser mendeliana simple. Según sus evidencias cree en un modelo de herencia multifactorial.

### 3. MATERIALES

Para la realización del presente trabajo los datos son de tres tipos distintos y que se analizan por separado. Estos tres grupos son la colección de historias clínicas de los pacientes, la realización de encuestas a afectados para saber la incidencia de la afección en padres y hermanos y por último algunos árboles genealógicos.

#### 3.1. Historias clínicas

De buen principio pensé en una recopilación de historias clínicas de individuos con escoliosis idiopática. Esta colección serviría para obtener más tarde las estadísticas y realizar computos de ciertas variables. Pude, con el concurso del Dr. Soler, entrar en contacto con el departamento de Traumatología y Ortopedia de la Residencia General Valle de Hebrón y en especial con director el Dr. Madrigal que me permitió el acceso a los archivos del mencionado servicio. Quiero en este punto agradecer la labor de los citados doctores y de las encargadas del fichero que pusieron a mi disposición las historias solicitadas y que sin su concurso se hubiese obstaculizado en gran medida la obtención de los datos.

En el fichero las historias clínicas están agrupadas por enfermedades según ciertas claves, por lo cual, conociendo las referentes a la escoliosis se simplifica mucho la labor de búsqueda. Pese a ello puede existir algún error a la hora de asignar la clave con lo que ciertas historias quedan

por desgracia fuera del alcance o por contra afloran otras que no se relacionan con casos de escoliosis. En total se analizaron unas 808 historias. Además de la fuente de error antes citada, hay que descontar también los casos en que los registros médicos fueron trasladados de centro, o bien se hallaban en otras dependencias del edificio sanitario, etc. Más tarde, de entre las historias concernientes a escoliosis hay que acumular los datos de las relativas a los casos idiopáticos y descartar las de otros tipos (neurofibromatosis, congénitas, neurógenas, poliomiélicas, etc.). En el presente estudio se tiene un total de 437 casos de escoliosis idiopática. En la recogida de los parámetros a estudiar sólo se apuntó el número de la historia clínica, por si se requería un nuevo análisis sobre algún caso concreto y no se tomó ni el nombre ni ninguna otra señal que pudiese perjudicar la intimidad de los individuos.

El archivo consultado va desde el año 1969 hasta el 1982. Es de resaltar que este equipo clínico fue uno de los primeros en España en ejecutar operaciones quirúrgicas del tipo Harrington - artrodesis por las fechas en las que empieza la colección de registros del fichero. Ello es interesante pues a este centro acudieron bastantes casos graves de diversos puntos de nuestro país. Los años primeros se solapan a su vez con la gran inmigración que registró Cataluña. Todo ello hace que se esté sometiendo a estudio a gentes de diversas tierras y por tanto de diferentes ambientes.

En cuanto a las variables que se fueron recopilando de



los pacientes, la información se obtenía del estudio detallado del registro médico y de él procuraba sacarse todos los datos interesantes. Esto no siempre era posible y se procedía al estudio de las radiografías del enfermo que se guardaban junto a la historia clínica. Desgraciadamente no todas las variables que hubiese querido cuantificar se encontraban registradas en ciertas historias y tuve que prescindir de ellas en estos casos.

Por otra parte, y como ya se apuntaba en la introducción, en Genética humana es posible que bajo un mismo nombre se agrupen varias enfermedades parecidas en sus síntomas. Por ello, a la hora de analizar las historias, además de excluir las escoliosis no idiopáticas, es necesario no contabilizar las que no se vea claramente que lo sean. Es importante tratar de evitar al máximo la mezcla de síndromes. Ello requiere leer con atención el estudio médico sobre los pacientes y decidir si algún caso debe desecharse. En cuanto a los datos que se recopilaban hay que mencionar que eran los siguientes: En primer lugar el número de la historia, por si fuese preciso otra revisión del caso. También se anotaba el sexo del paciente y el diagnóstico, que consistía en el tipo y graduación de las curvas escolióticas en el momento de la primera exploración clínica. A veces se apuntaba el tipo de evolución de las curvas a ciertas edades. Se registraba si existían en el sujeto otras anomalías asociadas en la columna ( cifosis o lordosis ), en el sistema nervioso y algún otro dato de interés. Se dejaba constancia así mismo de la edad en que el paciente se sometía a la primera consulta y la edad en que se empeza-

ron a notar los primeros síntomas de la deformación escoliótica. A su vez se apuntaba la edad de menarquia en las mujeres. No existía información sobre la llegada de la pubertad en los varones. Lógicamente se anotaba el tipo de tratamiento que se realizaba en cada caso, prestando especial atención en ver si el afectado usó el corsé de Milwaukee o si fue intervenido quirúrgicamente. Cuando constaban datos sobre el peso y la talla de los enfermos estos se recogían, pero general y lamentablemente no se mencionaban en las historias. Se tomaba el lugar de origen del paciente, la localidad en que residía y su profesión. En cuanto a los casos de incidencia de la enfermedad en otros miembros de su familia, si estos se hacían constar expresamente en su historial se anotaban, a si como si se decía que carecía de ellos. Había bastantes veces que en la lectura del registro clínico no se encontraba ni una cosa ni otra, en cuyo caso se dejaba en blanco. En bastantes ocasiones, en el apartado de incidencia familiar se encontraban expresiones tales como "espalda desviada" que se interpreta como escoliosis y debía verse si es idiopática. Mientras que otras como "cargado de espalda" se refería a otras afecciones de la columna tales como cifosis. En ciertos casos, y en este mismo apartado, se indicaba si existía otro pariente afectado y tratado en el mismo centro así como se hacía constar el número de la historia de este familiar. Ante estos acontecimientos se anotaban las variaciones de la historia del pariente pero se hacía notar la relación familiar para que al hacer los recuentos globales la inciden-

cia de individuos con al menos algún familiar afectado no se sobreestimase.

Se tomaron historias de individuos de siete años en adelante y también si la escoliosis idiopática empezaba en una edad anterior pero que al llegar al estado prepuberal se apreciaba un gran empeoramiento en la evolución de la enfermedad. Los individuos se anotaron fuera cual fuese su tipo de curva. No se hizo distinción entre curva dorsal, lumbar, combinada o dorsolumbar. Todos estos casos se incluyen en el presente estudio. En cuanto a la severidad de las curvas se anotaron los enfermos que presentaban rotación vertebral y 10 o más grados, es decir, los individuos que en algún momento de la evolución de su enfermedad tuvieron al menos 10 grados. Por debajo de este límite frecuentemente es difícil definir si lo que se trata es una escoliosis o una actitud escoliótica.

En lo referente a la decisión sobre el tratamiento que debe seguirse ha de indicarse que siempre se usan los mismos criterios de decisión puesto que el equipo médico que redactó las historias clínicas es básicamente el mismo desde el año en que se inició el fichero.

### 3.2. Encuestas a enfermos

Para tratar de ver que tipo de herehcia, si es que la hay, rige la escoliosis idiopática se procedió a preguntar directamente a pacientes sobre la incidencia de este defecto físico en padres y hermanos. Evidentemente era preciso reunir el mayor número de casos posibles. Se pensó que un lugar idóneo podría ser el gimnasio del departamento de Rehabilitación de la Residencia General Valle de Hebrón pues a él acuden en diversos turnos bastantes enfermos con escoliosis considerable, con lo que podría entrevistarse en poco tiempo a un elevado número de pacientes. A tal fin se entró en contacto con el director de dicho servicio el Dr. Jariod, el cual estuvo de acuerdo en la realización de las encuestas, así como las rehabilitadoras, que facilitaron en gran manera el trabajo. Gracias a todo ello se ha podido reunir un total de 143 encuestas. De estos grupos familiares hubo que descartar 5 pues no se podía asegurar que fuesen casos idiopáticos. De estos 138 casos lo que se anotaba era el sexo del probando ("propositus" en latín ), es decir, del individuo que se escogía como caso índice para identificar su grupo familiar. No se tomó el nombre de ninguno de los pacientes consultados, sólo en los casos dudosos se recogía el número de su historia clínica para releerla y ver si este sujeto debía ser sometido al cuestionario o no. Hay que hacer notar que los pacientes colaboraron en todo momento ayudando a tener datos completos y altamente fiables. Las preguntas se realizaban con orden procurando evitar ambigüedades.

Se empezaba por indagar el número de hermanos del probando sin contarse él mismo. Luego se le preguntaba sobre cuantas hermanas tenía con escoliosis idiopática, cuantos hermanos con esta enfermedad, cuantas hermanas sanas y cuantos hermanos sanos. Se comprobaba que la suma de todos ellos coincidiese con el número total de hermanos que había mencionado al principio el probando. Las encuestas se hacían a individuos de ambos sexos desde los siete años en adelante. Los hermanos o hermanas pequeños ( menores de siete años ) no se anotaron en los grupos familiares, pues aparentemente serían sanos pero podrían llevar la enfermedad de forma latente y se manifestaría más tarde, con lo que se obtendrían resultados erróneos. En el gimnasio había casos de varios hermanos que se trataban, por ello se advirtió a los encuestados que avisasen si se les repetía la consulta o bien si ya se había realizado a un hermano suyo. El sistema funcionó y se logró concienciar a los individuos de forma que no se registraron dos o más veces un mismo grupo familiar. También se le preguntaba sobre la incidencia de esta dolencia en sus padres. Varios pacientes, por su temprana edad, no pudieron dar cuenta del estado de salud de sus progenitores por lo que en ellos este apartado tuvo que dejarse en blanco.

Un hecho importante en Genética es el ver si los afectados tienen problemas a la hora de aparearse y tener descendientes. En este nivel pareció oportuno preguntar a las rehabilitadoras, que conocen por su trato diario a los enfermos escolióticos y a sus padres, su opinión al respecto. La

respuesta es que según su criterio, basado en su relación con los afectados, estos no tienen dificultades en encontrar pareja.

### 3.3. Arboles genealógicos

Con el fin de observar por otro cauce como se transmite la escoliosis idiopática se pensó en el estudio de algún árbol genealógico. Por desdicha sólo se obtuvieron dos. Uno proviene de la Residencia General Valle de Hebrón y estaba ya realizado en una historia clínica y por tanto se encontró al leer ésta. Lo único que tuvo que hacerse fue ordenarlo y copiarlo para su posterior análisis. Hay constancia de tres generaciones y no se sabe nada en cuanto a consanguinidad. El otro árbol proviene de la entrevista directa a un afectado de 19 años y a su madre. Esta se realizó gracias a la ayuda prestada por el servicio de Traumatología y Ortopedia de la Cruz Roja de Hospitalet. Antes de preguntar sobre la familia del citado individuo se procedió al estudio de su historia clínica para ver que su escoliosis fuese ciertamente idiopática y su gravedad. Luego, preguntando al enfermo y su madre, se procedió a construir el árbol genealógico. Este consta de tres generaciones y en ciertos individuos nada se sabe con respecto a sus conyugues ni si existe consanguinidad.

Se trataron de obtener más árboles, pero no se pudieron localizar a los enfermos o bien no quisieron presentarse. Hubo un caso en el que si se llegó a la entrevista pero se averiguó que la afectada era la única escoliótica en toda la familia, por lo que ya no se confeccionó su árbol.

#### 4. METODOS

Para el tratamiento de los datos se han requerido diversos procedimientos matemáticos. A continuación se presenta una breve descripción de los mismos.

##### 4.1. Tablas de contingencia

A lo largo del presente trabajo se usa este procedimiento estadístico para ver si hay independencia o no entre varios parámetros y calcular su significación si ésta se presenta. Las tablas son del tipo:

|                |                 |                 |                 |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                | B <sub>1</sub>  | B <sub>2</sub>  |                 |
| A <sub>1</sub> | f <sub>11</sub> | f <sub>12</sub> | f <sub>1.</sub> |
| A <sub>2</sub> | f <sub>21</sub> | f <sub>22</sub> | f <sub>2.</sub> |
|                | f <sub>.1</sub> | f <sub>.2</sub> | n               |

Se comprueba en cada caso si es precisa la corrección de Yates. Si es necesario hacerlo, la expresión matemática a emplear es:

$$\chi^2 = n \sum \frac{(|f_{ij} - \frac{f_{i.} \times f_{.j}}{n}| - 0,5)^2}{f_{i.} \times f_{.j}}$$

Si no se usa la mencionada corrección la fórmula a utilizar es:

$$\chi^2 = n \left( \sum \frac{f_{ij}^2}{f_{i.} \times f_{.j}} - 1 \right)$$



El valor obtenido en cada caso debe comprobarse con el de las tablas según el nivel de significación y los grados de libertad. Estos se calculan mediante el producto:

$$( r - 1 ) \cdot ( s - 1 )$$

donde r es el número de filas y s el de columnas de la tabla.

#### 4.2 Medias y desviaciones típicas en la altura

Cuando el número de medidas fue suficientemente elevado se obtuvieron las medias y desviaciones típicas de las alturas y los pesos según los grupos de edad. No es aquí el lugar para explicar la forma de calcular estos valores estadísticos. Pero sí quiero mencionar como obtener las alturas corregidas. En efecto, un individuo escoliótico debido a su curvatura tiene una estatura menor que si las vértebras estuviesen normalmente dispuestas. Para corregir las estaturas se usó el método de Bjure ( 1968 ). Según este procedimiento la altura deficitaria Y y el número de grados X están correlacionados. La ecuación de regresión es:

$$\log Y = 0,011 \cdot X + 0,177$$

Luego la altura corregida será:

$$\text{Altura corregida} = Y + \text{altura sin corregir.}$$

#### 4.3. Test de la t de Student

Para ver si hay diferencias significativas entre las medias de las estaturas y de los pesos de los escolióticos y las de los controles de la población general se utiliza en este

trabajo el test estadístico de la t de Student. Su formulación matemática es:

$$t_{n-1} = \sqrt{n-1} \frac{\bar{X}_n - m_0}{S_n}$$

Donde n es el tamaño muestral,  $\bar{X}_n$  la media de la muestra,  $m_0$  la media de la población general y  $S_n$  la desviación típica de la muestra.

El valor calculado debe compararse con el que se obtiene en las tablas de la t de Student para los n - 1 grados de libertad y el nivel de significación.

#### 4.4. Correlaciones

En el presente estudio se calculan correlaciones entre la edad de menarquia, la edad del diagnóstico médico y la de los primeros síntomas de la enfermedad. Para ello se usó el programa PUBCOR en lenguaje PL1 que utiliza la subrutina CORR del paquete SSP de la compañía IBM. Estas correlaciones se llevaron a cabo a partir de un total de 268 triplete de datos.

#### 4.5. Técnica de los "sib pairs"

Para tratar de investigar la posible heredabilidad de la escoliosis idiopática y si ésta se presenta averiguar cual puede ser el modo de herencia que posiblemente acontece, se ha llevado a cabo el método de las parejas de hermanos ( "sib pairs" ).

La mencionada técnica fue definida por su autor para lle-

vase a cabo sobre muestras de la población escogidas al azar. Tal y como se ha indicado en un apartado precedente esta circunstancia no se cumple en el presente estudio. En efecto, la recopilación de los grupos de hermanos se llevó a cabo bajo cierto proceso selectivo. Las fratrías se obtenían de los cuestionarios a que eran sometidos los probandos. Por lo tanto este muestreo contiene un sesgo o, dicho de otra forma, presenta un cierto vicio al incluir en todas las fratrías al menos un afectado, el probando al que se ha entrevistado. Lógicamente sobre una colección de datos con estas características no podemos aplicar directamente un método cuyo fundamento radica en el azar de la muestra. Aquí el problema reside en que al hacer la selección por el tipo de probando quedan fuera de recuento familias en las que por la composición genotípica paterna podrían haber descendientes afectados pero que por azar carecen de individuos escolióticos.

Ante la incapacidad de manejar los datos tal cual deben hacerse ajustes para superar el problema del muestreo. Se estudiaron varios trabajos en los que se solventaba la dificultad planteada. Comparando las soluciones de diversos autores ( ver bibliografía ) se creyó conveniente la siguiente solución. En principio lo que es evidente es que hay un exceso de afectados, los probandos, por lo cual se procedió a su eliminación. Ello puede basarse en el siguiente razonamiento, el probando sólo sirve para identificar los grupos familiares con posibilidad de que se presente la escoliosis idiopática. El caso índice haría tan sólo el efecto de marcador pero no se incluiría en las fratrías, es decir, sería como si no hu-

biese nacido. Por lo tanto, al eliminar el probando los grupos de hermanos sufren la reducción de un elemento. Así los grupos de dos hermanos pasan a ser de tan sólo un individuo, los de tres se convierten en los de dos, los de cuatro se transforman en los de tres, etcétera.

Hay que hacer comprobaciones para verificar que realmente la reducción para subsanar el sesgo no introduce nuevos elementos distorsionantes. En las fraternías sin corregir, es decir, en las que presentan los grupos de un hermano pero sin el probando, el porcentaje de afectados era de 10,980 %. Al realizar la corrección, con la eliminación de los grupos de un solo hermano, este porcentaje se reduce al 10 %. Por lo cual se puede concluir que al excluir el probando y los grupos de un solo hermano que se forman no se altera de forma apreciable la proporción de afectados. Se compararon los porcentajes para cada extensión de grupos de hermanos entre la muestra antes y después de la corrección ( Tabla 4,1 ). Observándolo, se ve que la composición de la muestra según la extensión de las fraternías no varía en exceso. Es más, después de la reducción correctora aumenta algo la proporción de los grupos de dos hermanos que son las mejores fraternías del método, puesto que en las otras, al hacer las combinaciones para obtener las parejas aparece un cierto factor de repetición que los especialistas de la técnica ya mencionan. La relación sexual total antes de la corrección es de 1,040 hembras por cada varón ( ya sin los probandos ) y después de ésta es de 1,061 mujeres por cada hombre. El número de parejas de hermanos que se pueden formar es de 239, que si bien no es una gran cantidad, si es

Tabla 4,1

Fratrías sin corregir ( incluyendo el probando ):

| Longitud de la fraternía | Número de fraternías | %             | Individuos |
|--------------------------|----------------------|---------------|------------|
| 2                        | 55                   | 44,354        | 110        |
| 3                        | 36                   | 29,032        | 108        |
| 4                        | 14                   | 11,290        | 56         |
| 5                        | 14                   | 11,290        | 70         |
| 6                        | 2                    | 1,612         | 12         |
| 7                        | 1                    | 0,806         | 7          |
| 8                        | 2                    | 1,612         | 16         |
|                          | <hr/> 124            | <hr/> 100,000 | <hr/> 379  |

Fratrías corregidas ( eliminando el probando y los grupos de un hermano que aparecen ):

| Longitud de la fraternía | Número de fraternías | %             | Individuos |
|--------------------------|----------------------|---------------|------------|
| 2                        | 36                   | 52,173        | 72         |
| 3                        | 14                   | 20,289        | 42         |
| 4                        | 14                   | 20,289        | 56         |
| 5                        | 2                    | 2,898         | 10         |
| 6                        | 1                    | 1,449         | 6          |
| 7                        | 2                    | 2,898         | 14         |
| 8                        | 0                    | 0,0           | 0          |
|                          | <hr/> 69             | <hr/> 100,000 | <hr/> 200  |

suficiente para poder aplicar la técnica. El número de parejas que se pueden obtener son las combinaciones de  $n$  elementos tomados de dos en dos según la fórmula combinatoria  $\binom{n}{2}$ . La composición de parejas según la amplitud del grupo de hermanos es la siguiente:

| Tamaño de la<br>fratría | Nº de fratrías | Nº de parejas |
|-------------------------|----------------|---------------|
| 2                       | 36             | 36            |
| 3                       | 14             | 42            |
| 4                       | 14             | 84            |
| 5                       | 2              | 20            |
| 6                       | 1              | 15            |
| 7                       | 2              | 42            |
|                         |                | 239           |

Por otra parte y como ya se había citado en otro apartado precedente puede suponerse la panmixia. El hecho de que la incidencia de la escoliosis en la muestra sea mayor que en la población general no altera los resultados pues las frecuencias génicas no influyen en las relaciones hereditarias.

Una vez expuestas las dificultades ocasionadas por el muestreo y la forma de subsanarlas es conveniente explicar el fundamento de la técnica de las parejas de hermanos. Con el citado método se probarán las siguientes hipótesis:

- 1.- Proporcionalidad simétrica ( ausencia de heredabilidad ).
- 2.- Herencia mendeliana simple ( escoliosis recesiva ).
- 3.- Herencia mendeliana simple ( escoliosis dominante ).
- 4.- Herencia ligada al sexo ( escoliosis recesiva ).

5.- Herencia ligada al sexo ( escoliosis dominante ).

6.- Herencia influida por el sexo ( escoliosis recesiva en las mujeres ).

7.- Herencia influida por el sexo ( escoliosis dominante en las mujeres ).

El estudio concreto de cada una es:

Hipótesis 1:

Si el caracter presenta proporcionalidad simétrica tendremos que la probabilidad de que un individuo escogido al azar presente la escoliosis idiopática es  $a$  y de que no la padezca es de  $1-a$ . Los individuos con la enfermedad se denominarán "0" y los que sean sanos "1". Existirán cuatro grupos de hermanos diferentes según sus fenotipos: 00, 01, 10 y 11.

La probabilidad de cada grupo será:

| Hermanos | Probabilidad      |
|----------|-------------------|
| 00 ..... | $a^2$             |
| 01 ..... | $a \cdot (1 - a)$ |
| 10 ..... | $(1 - a) \cdot a$ |
| 11 ..... | $(1 - a)^2$       |

Al multiplicar la probabilidad de cada clase de hermanos por el número total de grupos (239) se averigua la frecuencia esperada. Esta se valorará con la frecuencia observada mediante el test de la  $\chi^2$  y se podrá dar cuenta de la firmeza de la hipótesis.

Hipótesis 2:

Esta plantea el caso de herencia mendeliana simple siendo el fenotipo escoliótico recesivo. Considerando que la enfermedad se segrega de esta forma la frecuencia génica será:



$q = \sqrt{a}$ , mientras que la del alelo normal será el opuesto, es decir,  $1 - q$ . La probabilidad de las tres clases posibles de individuos de acuerdo con la hipótesis de herencia mendeliana monómera autosómica es:

|                       |                  |
|-----------------------|------------------|
| Homocigoto recesivo:  | $q^2$            |
| Heterocigoto:         | $2q \cdot (1-q)$ |
| Homocigoto dominante: | $(1-q)^2$        |

Lógicamente hay seis posibles cruzamientos diferentes, a la vez que hay cierta probabilidad de que un descendiente manifieste uno de los dos fenotipos. No se cree conveniente tabular aquí las probabilidades de los cruzamientos y de las descendencias, puesto que existe amplia información en la bibliografía, en especial en los trabajos de C. C. Li (1969), J. Pons (1960) y López Naval - Prevosti (1980). Como en la hipótesis precedente se distinguen las mismas cuatro categorías de hermanos. La probabilidad de cada una se averiguará mediante la suma del producto de la probabilidad de que se presenten cada uno de los fenotipos en cada caso por la probabilidad del cruce para los seis tipos de cruzamientos posibles. Para cada grupo las probabilidades son:

| Hermanos | Probabilidad                      |
|----------|-----------------------------------|
| 00 ..... | $1/4 q^2 \cdot (1+q)^2$           |
| 01 ..... | $1/4 q^2 \cdot (1-q) \cdot (3+q)$ |
| 10 ..... | $1/4 q^2 \cdot (1-q) \cdot (3+q)$ |
| 11 ..... | $1/4 (1-q) \cdot (4+4q-3q^2-q^3)$ |

Tal y como se exponía en la anterior hipótesis la frecuencia esperada se puede calcular multiplicando la probabilidad de cada clase de hermanos por el número total de grupos.



Esta frecuencia, y mediante un test de  $\chi^2$ , se confrontará con la frecuencia observada y se averiguará si esta hipótesis es válida o no.

### Hipótesis 3:

Es para el evento de herencia mendeliana simple con el fenotipo normal como recesivo, por tanto el de la escoliosis se presenta aquí como dominante. Es el caso opuesto al que se presentaba en la hipótesis 2, por lo tanto bastará con intercambiar el fenotipo dominante con el recesivo y viceversa. En esta situación la frecuencia génica  $q$  se obtendrá al operar la raíz cuadrada de  $1-a$ , es decir:  $q = \sqrt{1-a}$ .

Por analogía con el apartado anterior y luego de efectuar los retoques necesarios el cuadro de probabilidades para cada una de las clases de hermanos será:

| Hermanos | Probabilidad                      |
|----------|-----------------------------------|
| 00 ..... | $1/4 (1-q) \cdot (4+4q-3q^2-q^3)$ |
| 01 ..... | $1/4 q^2 \cdot (1-q) \cdot (3+q)$ |
| 10 ..... | $1/4 q^2 \cdot (1-q) \cdot (3+q)$ |
| 11 ..... | $1/4 q^2 \cdot (1+q)^2$           |

Igualmente se averiguan las frecuencias esperadas y observadas. Por el test de  $\chi^2$  se observa la validez o no de esta hipótesis.

### Hipótesis 4:

Este apartado es para cuando se considera que es un gen ligado al sexo siendo el fenotipo escoliótico recesivo. La obtención de la frecuencia del gen recesivo es algo más compleja que para las hipótesis precedentes. Las hembras con fenotipo escoliótico ( recesivo ) presentan dos genes mientras que

los varones del mismo fenotipo poseen uno sólo. Por lo cual la frecuencia génica se puede obtener por medio de la expresión:

$$q = \frac{\frac{\text{♀ fenotipo 0}}{\text{total ♀}} \cdot \text{total ♀} + \frac{\text{♂ fenotipo 0}}{\text{total ♂}} \cdot \text{total ♂}}{\text{total de individuos}}$$

Como en los otros casos hay que efectuar el desarrollo algebraico para conocer las probabilidades, por un lado de los cruces y por otro de la descendencia. El cuadro siguiente muestra ya las probabilidades de los cuatro tipos de grupos de hermanos:

| Hermanos | Probabilidad                              |
|----------|---|
| 00       | ..... $1/16 q \cdot (q^2 + 13q + 2)$      |
| 01       | ..... $1/16 q \cdot (1-q) \cdot (5q + 6)$ |
| 10       | ..... $1/16 q \cdot (1-q) \cdot (5q + 6)$ |
| 11       | ..... $1/16 (1-q) \cdot (16 + 2q - 9q^2)$ |

La frecuencia esperada se obtiene multiplicando las probabilidades de los grupos por el total de parejas de hermanos. Esta frecuencia se confrontará con la frecuencia observada mediante una  $\chi^2$  que verificará la certeza o no de esta hipótesis.

#### Hipótesis 5:

Es simétrica a la anterior. Es el caso en que se supone que la escoliosis es regida por un gen dominante ligado al sexo, mientras que el fenotipo normal se considera como recesivo. La frecuencia génica se puede obtener sustituyendo sencillamente los valores del fenotipo 0 (escoliosis) por los del 1 (normales). La probabilidad de los diferentes grupos de hermanos se puede deducir por medio de intercambios tal y como acaecía con las hipótesis 2 y 3. Así se tiene que:

| Hermanos | Probabilidad                      |
|----------|-----------------------------------|
| 00 ..... | $1/16 (1-q) \cdot (16+2q-9q^2)$   |
| 01 ..... | $1/16 q \cdot (1-q) \cdot (5q+6)$ |
| 10 ..... | $1/16 q \cdot (1-q) \cdot (5q+6)$ |
| 11 ..... | $1/16 q \cdot (q^2+13q+2)$        |

#### Hipótesis 6:

En ésta se analiza el caso en el que la enfermedad se presupone que está regida por un gen influido por el sexo, siendo el fenotipo escoliótico recesivo en las hembras. Para calcular la frecuencia génica del gen recesivo se puede aplicar la expresión:

$$q = \frac{\left( \sqrt{\frac{\text{♀ fenotipo 0}}{\text{total ♀}}} \right) \cdot \text{total ♀} + \left( 1 - \sqrt{\frac{\text{♂ fenotipo 1}}{\text{total ♂}}} \right) \cdot \text{total ♂}}{\text{total de individuos}}$$

Como en todos los casos debe conocerse la probabilidad de los seis tipos de cruzamientos y de las cuatro clases de descendientes posibles. En resumen las probabilidades de las cuatro categorías de hermanos son:

| Hermanos | Probabilidad             |
|----------|--------------------------|
| 00 ..... | $1/4 q \cdot (1+3q)$     |
| 01 ..... | $1/4 3q \cdot (1-q)$     |
| 10 ..... | $1/4 3q \cdot (1-q)$     |
| 11 ..... | $1/4 (1-q) \cdot (4-3q)$ |

Como en los otros casos se debe valorar la hipótesis mediante el test de la  $\chi^2$ .

#### Hipótesis 7:

En ella se presupone que la escoliosis es regida por un gen influido por el sexo, recesivo en los varones. La expres-

sión matemática para calcular la frecuencia génica de  $q$  es de tipo similar a la expuesta en la hipótesis precedente:

$$q = \frac{\left( \sqrt{\frac{\sigma^2 \text{ fenotipo } 0}{\text{total } \sigma}} \right) \cdot \text{total } \sigma + \left( 1 - \sqrt{\frac{\varphi^2 \text{ fenotipo } 1}{\text{total } \varphi}} \right) \cdot \text{total } \varphi}{\text{total de individuos}}$$

Hay que indicar que la presente hipótesis es, de hecho, casi igual a la precedente pues la dominancia y la recesividad dependen del sexo. Por lo cual las probabilidades de los cuatro posibles grupos de hermanos son:

| Hermanos | Probabilidad                   |
|----------|--------------------------------|
| 00       | ..... $1/4 q \cdot (1+3q)$     |
| 01       | ..... $1/4 3q \cdot (1-q)$     |
| 10       | ..... $1/4 3q \cdot (1-q)$     |
| 11       | ..... $1/4 (1-q) \cdot (4-3q)$ |

Como en el caso de las otras hipótesis, el siguiente paso consiste en la ejecución del test de la  $\chi^2$  para contrastar las frecuencias esperadas y observadas y por lo tanto ver la validez o no de la hipótesis.

Una vez definidas las hipótesis a comprobar parece que tan sólo es necesario realizar los cálculos. Sin embargo esto no es lo correcto en nuestro caso. Efectivamente, el método se fundamenta en que el orden de nacimiento no influye, ni que tampoco se afecta por el orden en que se realizan las parejas de hermanos. Pero si al hacer las combinaciones de las parejas de hermanos éstas no se distribuyen al azar, ya bien porque el carácter es influenciado por el orden de nacimiento o bien porque los datos de los hermanos entran siempre si-

guiendo un mismo orden, se hace preciso realizar una nueva corrección antes de probar las hipótesis. Si ello ocurre y no se efectúan los ajustes sucederá lo siguiente: los grupos concordantes en que ambos hermanos son normales o bien los dos son afectados se distribuirán bien. Pero no será así para los grupos discordantes ( normal - afectado y afectado - normal ) en los que en uno de ellos habrá un exceso de pares de hermanos y en el otro un defecto. El resultado al realizar las operaciones de las hipótesis será que los valores de  $\chi^2$  serán elevados, pero no por causa del poco ajuste respecto a las hipótesis planteadas sino que será debido a las diferencias artificiosas ocasionadas por el orden de la distribución de los hermanos que no es al azar.

Estando, pues, localizado el problema en las dos clases discordantes por la agregación no aleatoria de los pares de hermanos en ellas, parece que la mejor solución consiste en agrupar estas dos divisiones en una sola con lo que la deformación aparecida en el método se subsana. Por lo tanto hay que fusionar las dos categorías centrales tanto para los valores observados como para los esperados. Los grados de libertad se reducen, pasando de 2 a solamente 1. Ahora sí, ya se pueden realizar los cálculos teniendo la certeza de que tan sólo se probarán en el estudio los factores propiamente hereditarios respecto a las hipótesis planteadas y que se habrán excluido factores distorsionadores derivados del ordenamiento fraterno.

Las operaciones estadísticas se han automatizado mediante el uso de dos programas FORTRAN IV. El primero, el SIB

FORTTRAN, crea el fichero de acceso directo FTO3F001 que contiene en sus registros el número de la fratría, el número de hermanos y a continuación el sexo y el fenotipo de cada uno de ellos. El otro programa es el SIBSHIP FORTRAN, que usando el fichero FTO3F001, realiza la técnica de los pares de hermanos calculando las  $\chi^2$  para las siete hipótesis propuestas. Este programa es una versión particular del MAIN FORTRAN de López Naval y Prevosti (1980).

## 5. RESULTADOS E INTERPRETACION

### 5.1. Recuentos a partir de las historias clínicas:

Tal y como ya comentaba en otro apartado de este trabajo, los registros médicos me han servido para realizar estadísticas en su sentido más amplio.

El número de escoliosis idiopáticas recopiladas según las premisas anteriormente fijadas es de 437. De ellas 351 son de hembras y 86 son de varones. De ello se deduce que la relación sexual es de 4,081 individuos del sexo femenino por cada uno que es del sexo masculino.

Se ha estudiado la inclinación de la curva según los dos sexos y su tipo ( dorsal, lumbar, combinada y dorsolumbar ). Los resultados pueden observarse en las tablas adjuntas ( Tabla 5,1 a, b y c ). Primero se analizan las hembras por separado y según las clases de curvas. Luego se hace lo mismo para los varones y finalmente se muestran los dos sexos conjuntamente. Observando este grupo en particular, por ser el más numeroso, se aprecia que la clase de curva más frecuente es la dorsal (40,274 %), seguida de la combinada (27,688 %). La inclinación a la derecha es mayoritaria claramente en las clases dorsal y combinada. El tipo dorsolumbar es más parejo a pesar de la ventaja del lado derecho. Pero se invierte la relación en las curvas lumbares donde predominan las de izquierda.

El lado de la curvatura se ha valorado globalmente aten-

Tabla 5,1 a

Lado de la curvatura:

Sexo femenino

Total de casos: 351

|                |            | Valor abs. | %      | % tipo de curva |
|----------------|------------|------------|--------|-----------------|
| - Dorsal:      | Derecha:   | 117        | 90     | 37,037          |
|                | Izquierda: | 13         | 10     |                 |
|                |            | <u>130</u> |        |                 |
| - Lumbar:      | Derecha:   | 14         | 29,787 | 13,390          |
|                | Izquierda: | 33         | 70,212 |                 |
|                |            | <u>47</u>  |        |                 |
| - Combinada:   | Derecha:   | 97         | 90,654 | 30,484          |
|                | Izquierda: | 10         | 9,345  |                 |
|                |            | <u>107</u> |        |                 |
| - Dorsolumbar: | Derecha:   | 36         | 53,731 | 19,088          |
|                | Izquierda: | 31         | 46,268 |                 |
|                |            | <u>67</u>  |        |                 |



Tabla 5,1 b

Lado de la curvatura:  
=====

Sexo masculino

Total de casos: 86

|                |            | Valor abs. | %      | % tipo de curva |
|----------------|------------|------------|--------|-----------------|
| - Dorsal:      | Derecha:   | 40         | 86,956 |                 |
|                | Izquierda: | 6          | 13,043 | 53,488          |
|                |            | <u>46</u>  |        |                 |
| - Lumbar:      | Derecha:   | 0          | 0,0    |                 |
|                | Izquierda: | 6          | 100,0  | 6,976           |
|                |            | <u>6</u>   |        |                 |
| - Combinada:   | Derecha:   | 12         | 85,714 |                 |
|                | Izquierda: | 2          | 14,285 | 16,279          |
|                |            | <u>14</u>  |        |                 |
| - Dorsolumbar: | Derecha:   | 12         | 60,0   |                 |
|                | Izquierda: | 8          | 40,0   | 23,255          |
|                |            | <u>20</u>  |        |                 |

Tabla 5,1 c

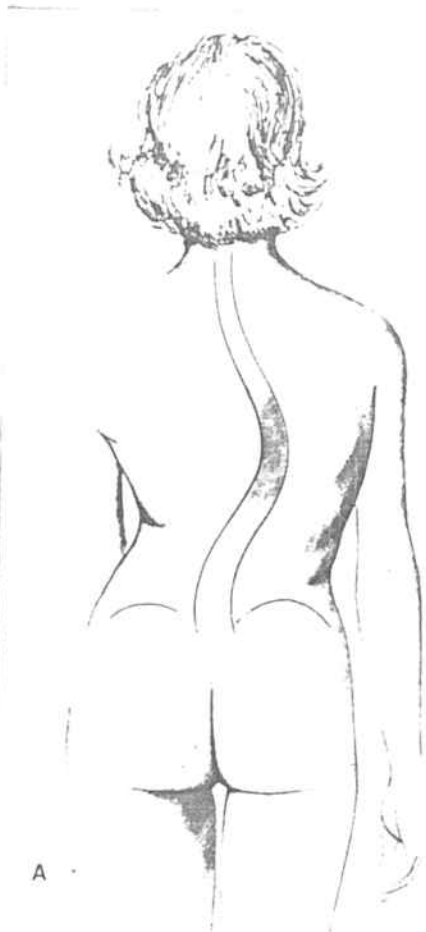
Lado de la curvatura:

=====

Ambos sexos

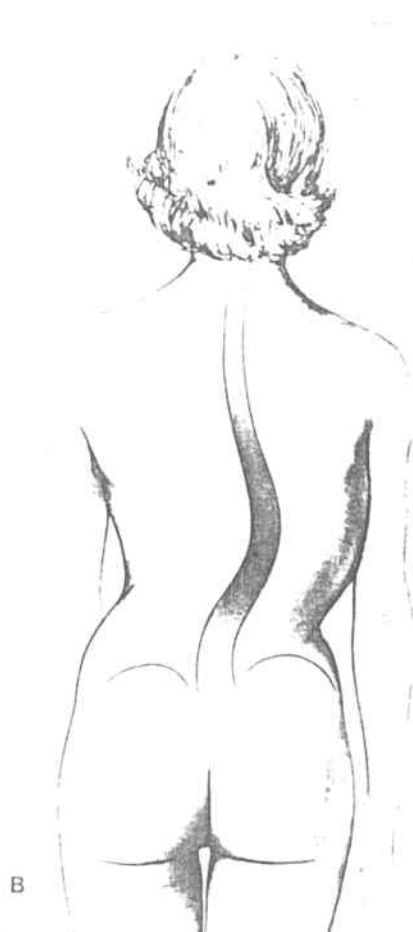
Total de casos: 437

|                |            | Valor abs. | %      | % tipo de curva |
|----------------|------------|------------|--------|-----------------|
| - Dorsal:      | Derecha:   | 157        | 89,204 |                 |
|                | Izquierda: | 19         | 10,795 | 40,274          |
|                |            | <u>176</u> |        |                 |
| - Lumbar:      | Derecha:   | 14         | 26,415 |                 |
|                | Izquierda: | 39         | 73,584 | 12,128          |
|                |            | <u>53</u>  |        |                 |
| - Combinada:   | Derecha:   | 109        | 90,082 |                 |
|                | Izquierda: | 12         | 9,917  | 27,688          |
|                |            | <u>121</u> |        |                 |
| - Dorsolumbar: | Derecha:   | 48         | 55,172 |                 |
|                | Izquierda: | 39         | 44,827 | 19,908          |
|                |            | <u>87</u>  |        |                 |



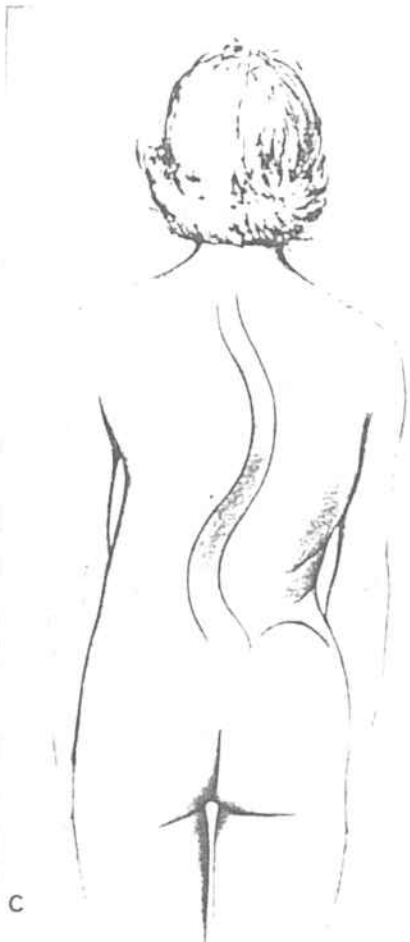
A

Curva dorsal derecha



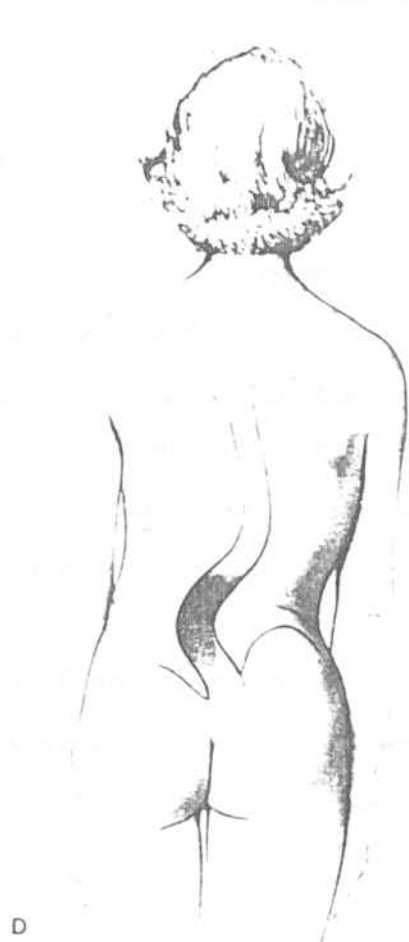
B

Curva dorsolumbar



C

Curva combinada



D

Curva lumbar izquierda

diendo al tramo torácico como referencia. De las mujeres, 277 se inclinan hacia la derecha, es decir el 78,917 % y 74 lo hacen a la izquierda, representando el 21,082 %. En los varones se aprecia que 67 se inclinan hacia la derecha, tratándose del 77,906 % y 19 lo hacen hacia la izquierda y que son el 22,093 % restante. Al realizar la tabla de contingencia ( Tabla 5,5 ) para ver si hay independencia del sexo con respecto al lado de curvatura obtenemos un valor de 0,041, que queda por debajo de los valores teóricos de la  $\chi^2$  para  $( 2 - 1 ) \times ( 2 - 1 ) = 1$  grados de libertad que son de 3,841 si  $\xi = 0,05$ , 5,412 para  $\xi = 0,01$  y 10,827 para  $\xi = 0,001$ . Luego se concluye que el lado de inclinación de la curva no depende del sexo. Para ambos sexos en conjunto la inclinación a la derecha es del orden del 78,718 % y hacia la izquierda del 21,281 %.

De las 351 enfermas de escoliosis, 19 tienen problemas en el sistema nervioso del tipo de la epilepsia o de retraso mental. El porcentaje es de 5,413 %. Para los varones se encuentra que de los 86 enfermos hay 12 con problemas neurológicos, o sea, el 13,953 %. En conjunto el 7,093 % de los enfermos tiene algún problema mental o neurológico. Al realizar la tabla de contingencia ( Tabla 5,5 ), que es también de  $2 \times 2$ , se obtiene un valor de 7,644, que supera el tope de 5,412 para  $\xi = 0,01$ , con lo que se puede pensar que hay una cierta dependencia entre el sexo y la incidencia de los problemas mentales y neurológicos.

Según las historias clínicas hay 9 enfermas con el padre afectado de escoliosis, 16 que tienen la madre con escoliosis y 37 que tienen otro tipo de familiar afectado. En to-

tal 62 enfermas tienen por lo menos un pariente con escoliosis idiopática. Las enfermas que no tienen ningún familiar afectado son 160. Hay 124 individuos de los que no se pudo saber si tenían o no algún pariente afectado; este grupo no cuenta, pues, a la hora de calcular el tanto por ciento de enfermas con al menos un familiar afectado. Como tampoco se incluyen 5 individuos cuyas historias ya eran aludidas en registros médicos de familiares suyos. Por lo tanto por cada enferma con algún pariente afectado hay 2,580 que no tienen ninguno. O en otros términos, el 27,927 % de las hembras afectadas de escoliosis idiopática tienen al menos un familiar afectado. Para el otro sexo los datos recopilados muestran que ningún varón enfermo tiene a su padre afectado. Hay 2 individuos que tienen a su madre con escoliosis y 8 con algún otro tipo de familiar afectado. Existen 39 enfermos que no tienen ningún familiar con escoliosis. Hay 36 de los que no se conoce si tienen o no parientes afectados y 1 que ya es aludido en la historia de otro familiar suyo. Como en el caso de las hembras estos dos últimos grupos no se tendrán en cuenta en los cálculos. Estos indican que por cada escoliótico con al menos un familiar afectado hay 3,900 que no tienen ninguno. Dicho de otra forma, el 20,408 % de los varones escolióticos poseen al menos un pariente también enfermo por este síndrome. Si se realiza el cálculo global para los dos sexos se obtiene que el 26,568 % de los enfermos poseen al menos un familiar escoliótico. Al operar la tabla de contingencia ( Tabla 5,5 ) se obtiene un valor de 1,163 que queda por debajo del tope 3,841 para un  $\xi$  de 0,05. Es decir, exis-

te una palpable independencia entre el sexo y el hecho de tener algún familiar afectado o no.

Puede observarse en la Tabla 5,2 el tipo y número de familiares con la escoliosis idiopática.

Al no conocer el número de familiares sanos no puede evaluarse la escoliosis en los parientes de primer, segundo y tercer grado. Ahora bien, es palpable el hecho de que la incidencia de la escoliosis decrece al observar las relaciones familiares más alejadas de los probandos. Esto ocurre tanto para los varones como para las hembras, si bien es más patente en estas últimas por presentarse en mayor número y por consiguiente tener más parientes afectados. En el apartado siguiente ( encuestas a enfermos ) se comenta como calcular la incidencia del defecto físico en los familiares de primer grado y la valoración de la misma.

Según el tipo de tratamiento se ve que 114 hembras usaron el corsé de Milwaukee (32,478 %) y 43 requirieron la fusión espinal (12,250 %). Hay individuos que usaron el corsé de Milwaukee y requirieron la fusión espinal; en estos casos sólo se ha contabilizado esto último. Para el sexo masculino se observa que el corsé de Milwaukee lo usaron 17 (19,767 %) y 22 fueron intervenidos para ejecutar la fusión espinal (25,581 %). Globalmente el 14,874% de los individuos precisaron la fusión espinal. Se puede pensar que la operación quirúrgica es un buen indicador de la severidad de la escoliosis idiopática. Al hacer la tabla de contingencia ( Tabla 5,5 ) para ver si hay dependencia o independencia entre sexo y fu-

Tabla 5,2

Familiares de hembras escolióticas:

Padre: 9

Madre: 16

Hermanos: 24

Tíos: 10

Primos: 8

Abuelos: 14

Tíos abuelos: 2

Hijos: 1

Hermanastros: 1

Bisabuelos: 1

Otros parentescos: 1

Familiares de varones escolióticos:

Padre: 0

Madre: 2

Hermanos: 4

Tíos: 0

Primos: 1

Abuelos: 2

Tíos abuelos: 1

Otros parentescos: 0

si6n espinal se encuentra un valor de 9,694 superior al 5,412 que se halla para  $\xi = 0,01$ . Por lo que se puede suponer que hay dependencia entre el sexo y la operaci6n m6dica. Se puede pensar pues que hay dependencia entre el sexo y la severidad de la escoliosis.

Se registr6 la incidencia de otras anomalias de la columna entre los enfermos escoli6ticos. As6 entre las mujeres enfermas 18 (5,454 %) presentan cifosis, 13 (3,939 %) tienen lordosis, 5 (1,515 %) poseen ambas anomalias. En total el 10,909 % de las enfermas tiene alguno de estos defectos. Para los varones los valores son de 8 (9,876 %) con cifosis, 2 (2,469 %) con lordosis y 2 (2,469 %) presentan ambos defectos. El 14,814 % de los escoli6ticos tiene pues alguna de estas anomalias. Agrupando los dos sexos se tiene que hay 26 (6,326 %) con cifosis, 15 (3,649 %) con lordosis y 7 (1,703 %) con ambas anomalias. En total el 11,678 % de los escoli6ticos ( ambos sexos ) presenta al menos una de estas deficiencias patol6gicas.

Para ciertos grupos de edad ( 12, 13, 14 y 15 a6os ) del sexo femenino se calcularon las medias y las desviaciones t6picas de las estaturas, estaturas corregidas y pesos. Los valores se pueden ver en la Tabla 5,3.

Se aprecia un leve descenso de la estatura al comparar 6sta entre los grupos de edad de 13 y 14 a6os. Este efecto puede deberse a que la serie de valores muestrales era poco amplia, en particular para la clase de los 13 a6os.

Para valorar si las estaturas y los pesos eran significativamente mayores que los de la poblaci6n general, se requere-



Tabla 5,3

Altura:

| <u>Nº obs.</u> | <u>Edad</u> | <u>Altura</u>   | <u>Altura corregida</u> |
|----------------|-------------|-----------------|-------------------------|
| 16             | 12          | 152,438 ± 8,346 | 155,679 ± 8,448         |
| 16             | 13          | 157,688 ± 7,197 | 161,649 ± 7,324         |
| 22             | 14          | 156,955 ± 6,067 | 160,456 ± 5,851         |
| 20             | 15          | 158,800 ± 6,528 | 162,539 ± 6,520         |

Peso:

| <u>Nº obs.</u> | <u>Edad</u> | <u>Peso</u>    |
|----------------|-------------|----------------|
| 17             | 12          | 45,441 ± 7,836 |
| 14             | 13          | 48,743 ± 8,037 |
| 20             | 14          | 49,400 ± 6,928 |
| 19             | 15          | 49,763 ± 7,422 |

Nota: La primera columna tanto para las alturas como para los pesos indica el número de observaciones realizadas.

ría aplicar un test estadístico que comparase las medidas en los escolióticos respecto a controles de la población. Estos se obtuvieron a partir de los datos acumulados en las revisiones médicas llevadas a cabo a los alumnos del colegio de los Padres Jesuitas de la calle Caspe. Es de agradecer la gentileza que tuvieron los citados Padres al permitir el uso de sus archivos. Los controles son de alumnas de 7º de E.G.B., curso en el cual cumplen 13 años y de 1º de B.U.P. en el que cumplen 15 años. Los valores control pueden ser mayores que los que encontraríamos en la población general por el hecho de que puede existir alguna alumna repetidora y por tanto con edad y estatura mayor, o bien puede ser por la clase social y año ( 1983 ) que también tenderían a dar los controles algo mayores que la población general. Ahora bien, como lo que se quiere demostrar es que los escolióticos son más altos que los individuos normales de su edad, si hacemos los cálculos respecto a estos controles y vemos que en verdad tienen más estatura seguro que a su vez la tendrán mayor respecto a la población general. Los valores control obtenidos son:

| <u>Curso</u> | <u>año</u> | <u>Tamaño muestral</u> | <u><math>\bar{X}</math> estatura</u> | <u><math>\bar{X}</math> peso</u> |
|--------------|------------|------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| 7º           | 1983       | 43                     | 155                                  | 48,1                             |
| 1º           | 1983       | 54                     | 160                                  | 53,8                             |

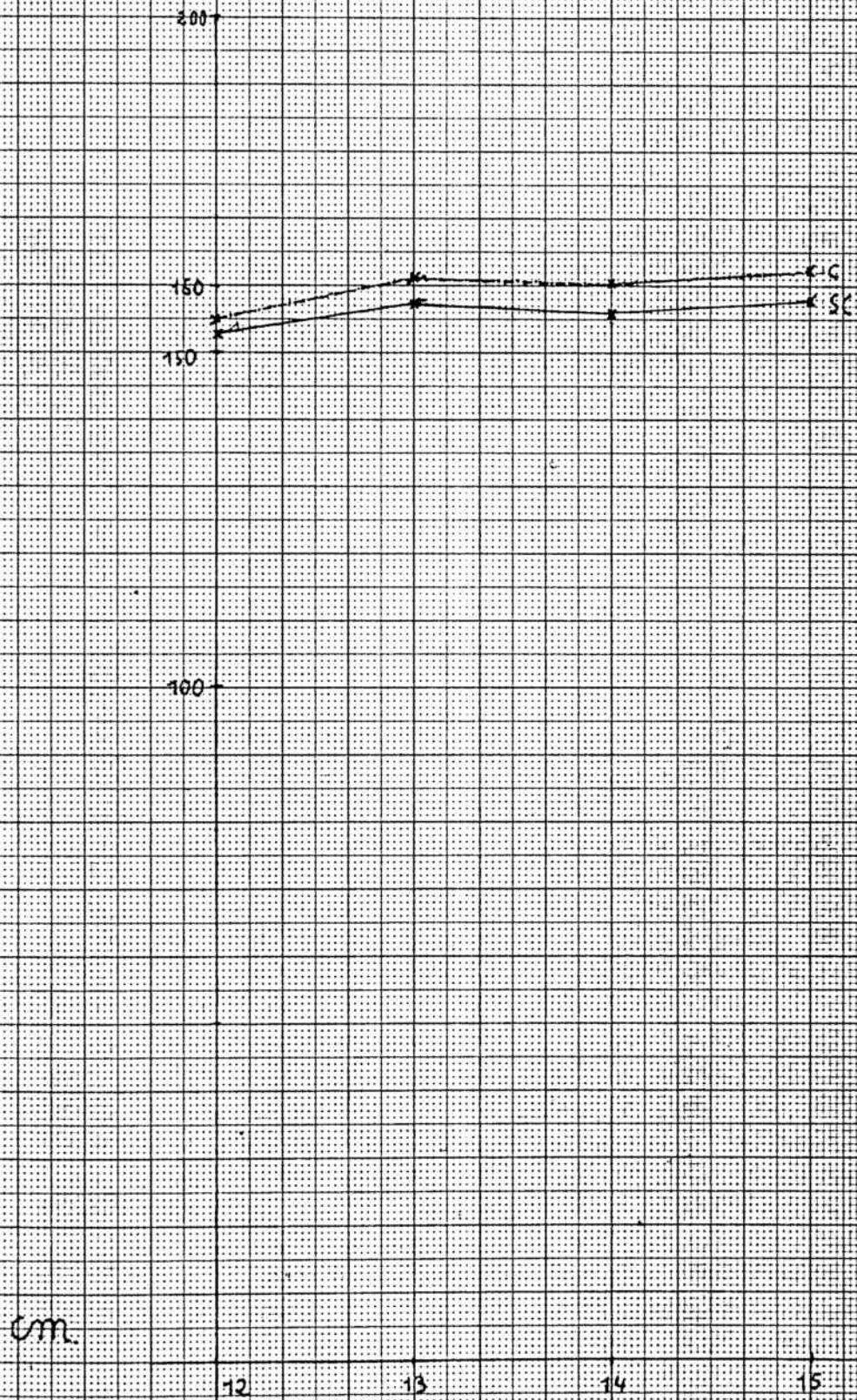
A continuación se comparan las estaturas y los pesos de los escolióticos y los normales por el test de la t de Student:

Estatura 13 años, t Student = 3,577

Estatura 15 años, t Student = 1,695

Peso 13 años, t Student = 0,288

# ALTURA



cm.

AÑOS

C : ALTURA CORREGIDA  
SC : 4 SIN CORREGIR

PESO

50

45

375

25

Kg.

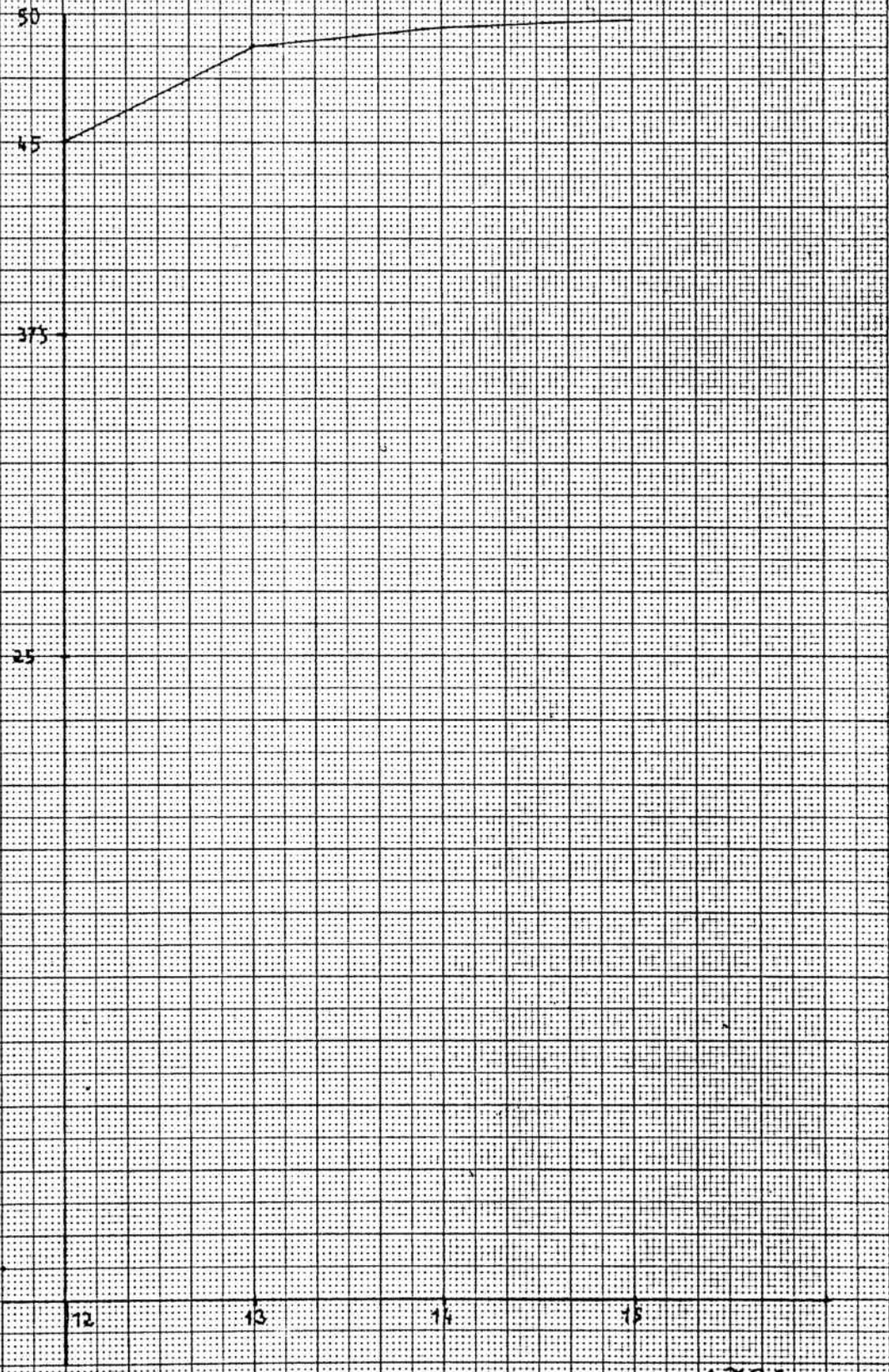
12

13

14

15

AÑOS



Peso 15 años,  $t$  Student = - 2,307

La diferencia de estaturas a los 13 años, para 15 grados de libertad y un nivel de significación de  $\xi = 0,05$ , es significativa pues el valor obtenido (3,577) cae fuera de los límites del valor de las tablas (2,131).

Para la diferencia de estaturas a los 15 años, con el mismo nivel de significación pero con 19 grados de libertad, no es significativa pues el valor calculado (1,695) es menor que el de las tablas (2,093).

En la diferencia de pesos a los 13 años, con 13 grados de libertad y  $\xi = 0,05$ , el valor obtenido (0,288) no es significativo pues es menor que el tabulado (2,160).

La diferencia en los pesos a los 15 años, con 18 grados de libertad y el mismo nivel de significación, es significativa por muy poco ya que el valor calculado (- 2,307) es menor que el de las tablas (- 2,101).

Se puede concluir que sólo a la edad de 13 años hay diferencias significativas entre la estatura corregida de los escolióticos y la de la población general. El peso a la edad de 15 años presenta diferencias significativas entre el grupo de escolióticas y el de las chicas control.

Se llevaron a cabo correlaciones entre los siguientes parámetros: edad de menarquia, edad de diagnóstico médico y edad de primeros síntomas. A su vez se obtuvieron las medias de los tres grupos y sus desviaciones típicas. Los valores hallados pueden observarse en la tabla adjunta ( listado ). En conjunto se tenían los datos de estas tres variables en

\*\*\*\*\*  
 \* RESULTADOS \*  
 \*\*\*\*\*

LAS MEDIAS SON:

EDAD DE MENARQUIA 12.39925  
 EDAD DE DIAGNOSTICO MEDICO 13.30224  
 EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS 12.21642

LAS DESVIACIONES TIPICAS SON:

EDAD DE MENARQUIA 1.35229  
 EDAD DE DIAGNOSTICO MEDICO 2.75769  
 EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS 3.00898

\*\*\*\*\*

| EL COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE: | EDAD DE MENARQUIA          | EDAD DE DIAGNOSTICO MEDICO | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS | EL VALOR: |
|--------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------------|-----------|
| EL COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE: | EDAD DE MENARQUIA          | EDAD DE MENARQUIA          | EDAD DE MENARQUIA         | 1.00000   |
| EL COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE: | EDAD DE MENARQUIA          | EDAD DE DIAGNOSTICO MEDICO | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS | 0.24270   |
| EL COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE: | EDAD DE MENARQUIA          | EDAD DE DIAGNOSTICO MEDICO | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS | 0.21934   |
| EL COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE: | EDAD DE DIAGNOSTICO MEDICO | EDAD DE DIAGNOSTICO MEDICO | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS | 0.24270   |
| EL COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE: | EDAD DE DIAGNOSTICO MEDICO | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS  | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS | 1.00000   |
| EL COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE: | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS  | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS  | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS | 0.92619   |
| EL COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE: | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS  | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS  | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS | 0.82619   |
| EL COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE: | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS  | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS  | EDAD DE PRIMEROS SINTOMAS | 1.00000   |

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

una muestra de 268 individuos femeninos.

La edad de menarquia presenta una desviación típica baja lo que hace pensar que la pubertad se presenta en las enfermas en una época bastante constante. La edad de diagnóstico médico y la de primeros síntomas tienen unas desviaciones típicas más elevadas, lo que indica mayor variación. Entre edad de menarquia y edad de diagnóstico médico existe poca correlación. En una interpretación apresurada se podría considerar a partir de ello que la escoliosis no está relacionada con la pubertad. Pero esto no se puede inferir a partir de estos resultados numéricos. Para ver la coincidencia entre la menarquia y la escoliosis se debería haber hecho la correlación respecto a la edad en la que aparece el incremento desfavorable de la evolución de la curva. Dicha serie de valores no se poseen y por tanto este análisis no ha podido llevarse a cabo. La correlación entre edad de menarquia y edad en la que aparecen los primeros síntomas es muy similar a la obtenida entre la edad de pubertad y la de diagnóstico médico. El coeficiente de correlación es elevado para el caso en que se mide la relación entre edad de diagnóstico médico y edad de primeros síntomas, de lo que puede deducirse que entre que se descubre el defecto y se va a la consulta médica transcurre relativamente poco tiempo.

## Tabla 5,4 a

Sexo femenino: 351 casos

## Curvatura:

- Derecha: 277 .....78,917 %

- Izquierda: 74 .....21,082 %

Anomalías mentales o neurológicas: 19 .... 5,413 %

## Afectados en las familias:

Padre: 9

Madre: 16

Otros familiares: 37

Sin familiares: 160

No se sabe: 124

Familiares repetidos: 5

## Tratamiento:

Milwaukee: 114 ..... 32,478 %

Fusión espinal: 43 ..... 12,250 %

## Anomalías asociadas:

Cifosis: 18 ..... 5,454 %

Lordosis: 13 ..... 3,939 %

Ambas: 5 ..... 1,515 %

} 10,909 %

Tanto por ciento de escolióticas con algún familiar  
afectado: 27,927 %



Tabla 5,4 b

Sexo masculino: 86 casos

Curvatura:

- Derecha: 67 ..... 77,906 %

- Izquierda: 19 ..... 22,093 %

Anomalías mentales o neurológicas: 12 .... 13,953 %

Afectados en las familias:

Padre: 0

Madre: 2

Otros familiares: 8

Sin familiares: 39

No se sabe: 36

Familiares repetidos: 1

Tratamiento:

Milwaukee: 17 ..... 19,767 %

Fusión espinal: 22 ..... 25,581 %

Anomalías asociadas:

Cifosis: 8 ..... 9,876 %

Lordosis: 2 ..... 2,469 %

Ambas: 2 ..... 2,469 %

} 14,814 %

Tanto por ciento de escolióticos con algún familiar afectado: 20,408 %

Tabla 5,4 c

Total de casos: 437

Relación sexual: 4,081 hembras / 1 varón

Tanto por ciento de escolióticos ( ambos sexos ) con  
algún familiar afectado: 26,568 %

Anomalías mentales o neurológicas ( los dos sexos ):  
7,093 %

Curvatura ( ambos sexos ):

- Derecha: 78,718 %

- Izquierda: 21,281 %

Fusión espinal ( los dos sexos ): 14,874 %

Anomalías asociadas ( ambos sexos ):

|                    |         |            |
|--------------------|---------|------------|
| Cifosis: 26 .....  | 6,326 % | } 11,678 % |
| Lordosis: 15 ..... | 3,649 % |            |
| Ambas: 7 .....     | 1,703 % |            |

Tabla 5,5

Tablas de contingencia:

Lado de curvatura:

|        | Der. | Izq. |     |
|--------|------|------|-----|
| Varón  | 67   | 19   | 86  |
| Hembra | 277  | 74   | 351 |
|        | 344  | 93   | 437 |

$$\chi^2 = 0,041$$

Casos familiares:

|        | Fam. | No fam. |     |
|--------|------|---------|-----|
| Varón  | 10   | 39      | 49  |
| Hembra | 62   | 160     | 222 |
|        | 72   | 199     | 271 |

$$\chi^2 = 1,163$$

Anomalías mentales o neurológicas:

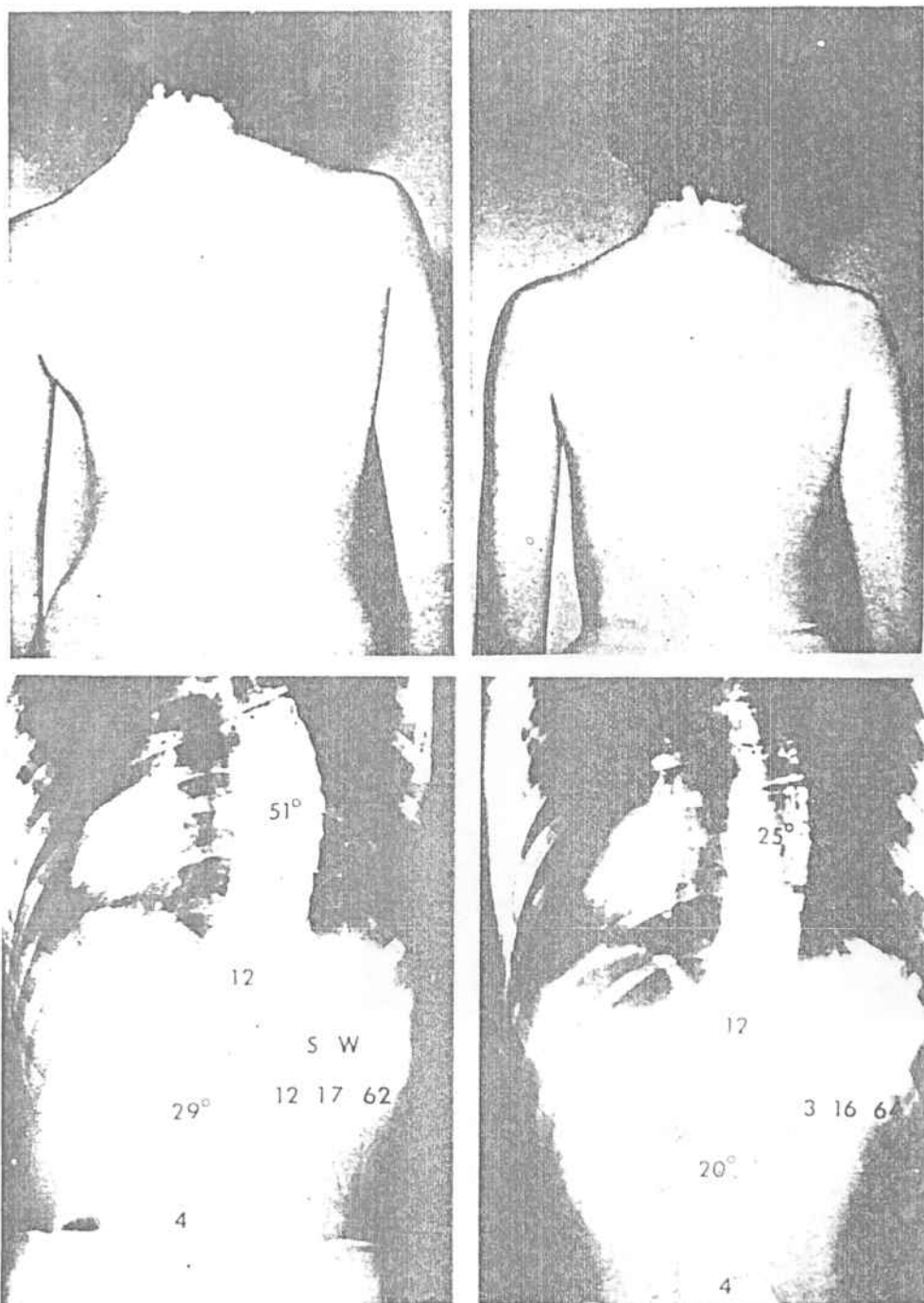
|        | Men. Neur. | No Men. Neur. |     |
|--------|------------|---------------|-----|
| Varón  | 12         | 74            | 86  |
| Hembra | 19         | 332           | 351 |
|        | 31         | 406           | 437 |

$$\chi^2 = 7,644$$

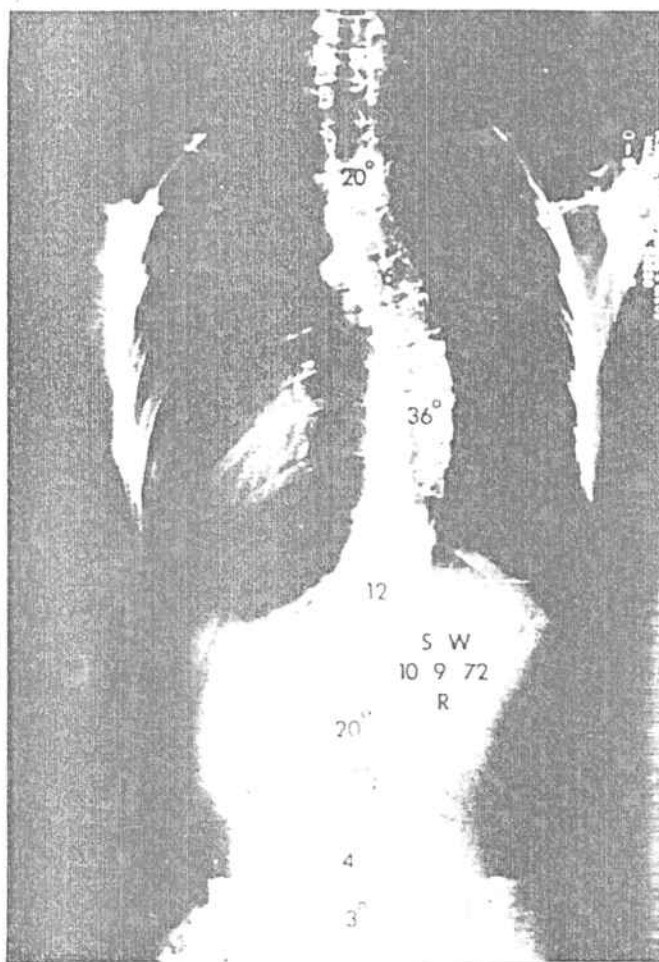
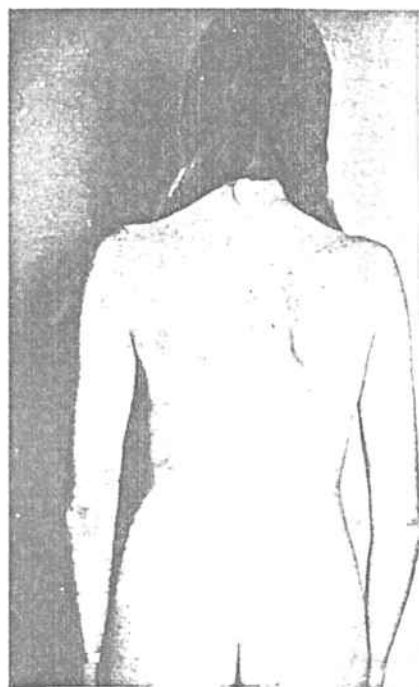
Fusión espinal:

|        | Fusión | No fusión |     |
|--------|--------|-----------|-----|
| Varón  | 22     | 64        | 86  |
| Hembra | 43     | 308       | 351 |
|        | 65     | 372       | 437 |

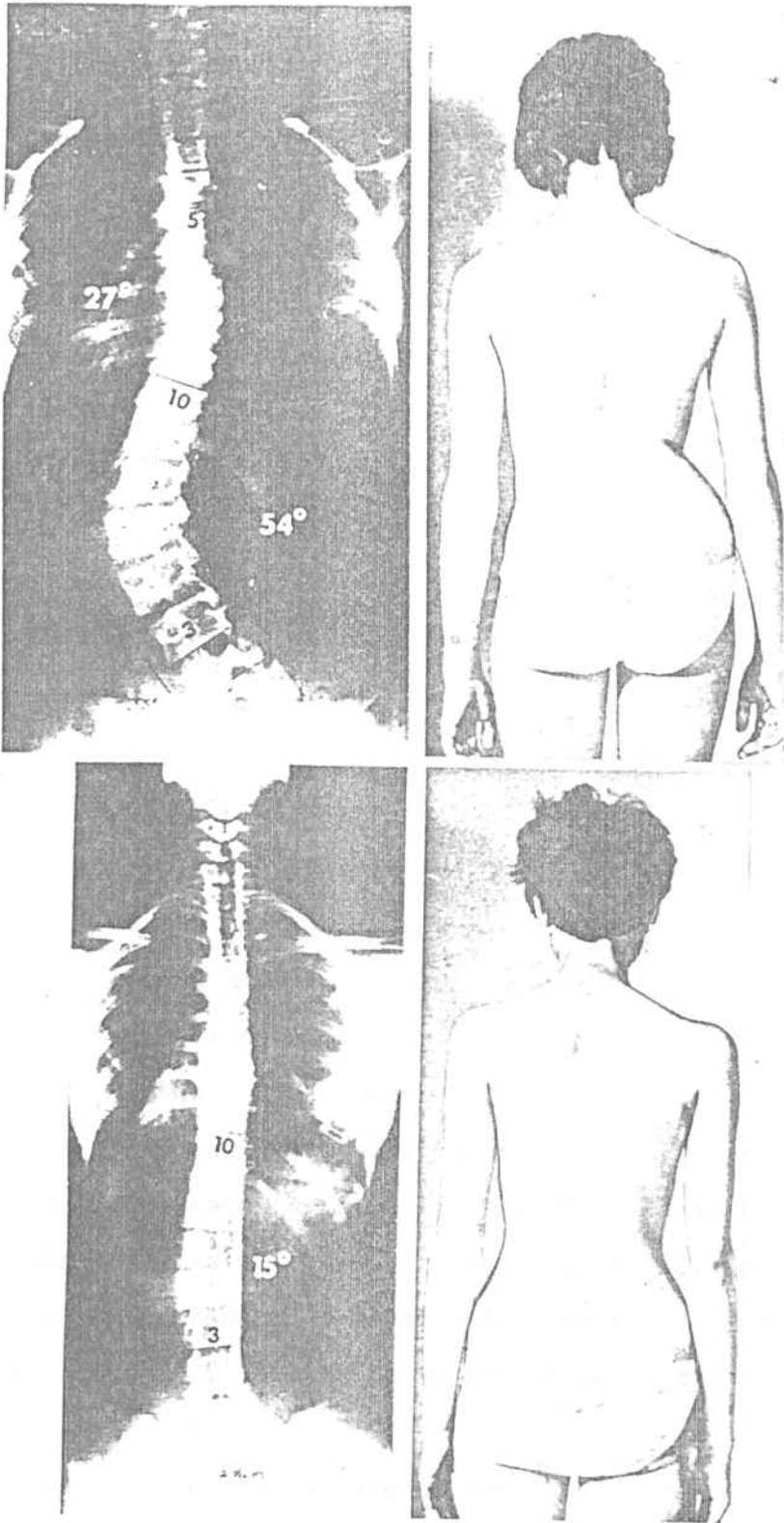
$$\chi^2 = 9,694$$



Resultado de la corrección espinal por medio del uso del corsé de Milwaukee.



. La misma muchacha del caso anterior, pero con 25 años. Se aprecia la buena configuración cosmética de la espalda y la estabilización de su curva.



Resultado de la corrección por la operación espinal mediante el uso del instrumental de Harrington.

## 5.2. Encuestas a afectados

Con los grupos de hermanos pueden realizarse interesantes cálculos.

Estudiando los 138 grupos familiares en su conjunto se aprecia que de los padres ( al hablar aquí de padres me refiero al sexo masculino ) hay 123 que no presentan escoliosis, 8 que si tienen la enfermedad y 7 en que no se pudo dilucidar si la presentaban o no ( estos 7 casos no entran por lo tanto en los cálculos ). De entre las madres 116 eran normales, 15 presentaban escoliosis y de 7 no se sabía si tenían o no la enfermedad. En resumen, agrupando padres y madres se tiene que el 8,778 % de los progenitores padecen de escoliosis. Si se hace lo mismo para las hermanas de los probandos se tiene que 110 son normales y 20 están afectadas de escoliosis. Los hermanos normales de los probandos son 117 y los escolióticos son 8. Agrupando a hermanos y hermanas se aprecia que el 10,986% de ellos padecen de escoliosis. Si se juntan los hermanos y los padres afectados se tiene que representan el 9,864 %. Esta cifra es la incidencia de la escoliosis idiopática en los parientes de primer grado ( padres y hermanos de los probandos ). Dicho valor deberá compararse con los hallados en la población general y extraer las conclusiones pertinentes.

Se construyó una tabla de contingencia en la que un parámetro era el tipo de cruzamiento paterno ( normal\*normal, normal\*escoliótico y escoliótico\*escoliótico ) y el otro el

tipo de descendencia según si los hijos eran enfermos o normales. Los valores eran los siguientes:

|                             | Hijos  |            |     |
|-----------------------------|--------|------------|-----|
|                             | Normal | Escoliosis |     |
| <u>Padres</u> Normal×Normal | 197    | 14         | 211 |
| Normal×Escoliosis           | 21     | 10         | 31  |
|                             | 218    | 24         | 242 |

La que en principio debería ser una tabla de  $3 \times 2$  se reduce a una de  $2 \times 2$  debido a que no había ningún caso de unión parental de escoliosis×escoliosis.

Si se opera  $31 \cdot 24 / 242$  se obtiene el valor de 3,074 que es menor que 5 y debido a que el número de grados de libertad es  $(2-1) \cdot (2-1) = 1$  se hace preciso el uso de la corrección de Yates. El resultado de la  $\chi^2$  es: 17,098. Este valor es mayor que el observado en las tablas para 1 grado de libertad y una probabilidad de  $\xi = 0,001$  que es de 10,827. Por ello se concluye que existe dependencia entre el tipo de cruzamiento y la descendencia. Hay que hacer la apreciación de que en el grupo de hijos no se incluye a los probandos. Estos sólo cumplen la misión de marcadores para identificar los grupos familiares pero a efectos de computos no se incluyen, pues de lo contrario se recargarían unas clases por la selección de la muestra.

Como se les preguntó por los padres, puede verse cuantos casos hay de herencia padre a hijo. Al recopilarlos se encuentra 3 veces dicho tipo de herencia. En una de estas ocasiones un padre lo transmite a 2 hijos. Debe mencionarse que en



todos estos casos la madre no presentaba escoliosis. Se presentan tres casos de herencia de madre a hijo, siendo el padre normal.

Veamos ahora los resultados de la aplicación de la técnica de los pares de hermanos. Una vez llevadas a cabo las correcciones ya citadas se efectuaron los cálculos automatizados para conocer los valores de las  $\chi^2$  para las diferentes hipótesis. Los resultados pueden observarse en las tablas adjuntas ( listados ).

Respecto a la primera hipótesis, proporcionalidad simétrica, se aprecia que el valor de  $\chi^2$  (19,72) pasa ampliamente del valor tope de  $\xi = 0,05$  para 1 grado de libertad que es de 3,84 por lo que ésta se descarta. Hay pues motivos para pensar que existen factores genéticos implicados en la escoliosis idiopática.

El resultado de la segunda hipótesis, que valoraba el ajuste de la recesividad de la escoliosis idiopática, es de 4,34 que supera por poco el valor de 3,84 para el  $\xi = 0,05$  y 1 grado de libertad. Aunque la hipótesis se rechaza el hecho de que sea por poco puede inducir a suponer que ésta se acerca bastante al límite para aceptarla.

Para el caso en que se considera a la escoliosis idiopática regida por un gen dominante ( tercera hipótesis ) el valor calculado que se obtiene es de 4,30 con lo que es ligeramente superior al tope de 3,84 por lo tanto se rechaza la hipótesis pero considerando lo mencionado para la precedente. Otro punto de interés a comentar es que para el caso

anterior el valor encontrado era de 4,34 y en presente es de 4,30. Son diferencias mínimas para hipótesis tan diferentes. Se puede pensar que el modelo hereditario es más complejo ( poligenes ) y que por ello ambas hipótesis se ajustan de modo parecido. También puede deberse al fenómeno de la penetrancia incompleta. Por último hay que tener en cuenta que es un método estadístico y por lo tanto presenta sus limitaciones; ante ello lo mejor sería ampliar la muestra.

Para la siguiente hipótesis, la cuarta, en que se pretendía probar si la escoliosis idiopática era ligada al sexo y recesiva el valor hallado de la  $\chi^2$  es de 16,95 con lo que se descarta claramente pues supera el tope de 3,84 por mucho.

Lo interesante aparece en la hipótesis quinta, o sea, en la que se propone que el caracter escoliótico se debe a un gen dominante ligado al sexo. El valor que aparece al calcular la  $\chi^2$  es de tan sólo 1,91 que queda por debajo del 3,84 que se encuentra en las tablas para un  $\epsilon$  de 0,05 y un grado de libertad. Por lo tanto se puede aceptar esta hipótesis puesto que existe ajuste entre los valores observados y los esperados. Pero hay que tener presente que las hipótesis segunda y tercera se rechazaban por muy poco. Lo que se encontrará en estos cálculos hay que valorarlo en su justa medida. Por un lado se observa que estadísticamente la hipótesis quinta encaja bien, pero frente a dicho modo de herencia salen obstáculos ya que en otros apartados se aprecia la baja frecuencia de escoliosis en los progenitores y lo poco claros que

son los árboles genealógicos. La escoliosis idiopática no presenta, pues, un tipo de herencia clara por lo que hay que pensar en que posiblemente además existen fenómenos de penetrancia incompleta o de poligenes. Estos factores pueden ser los responsables de que pase un buen ajuste respecto a la hipótesis quinta y que además la segunda y la tercera se encuentren muy cerca de ser, a su vez, aceptadas. También, como ya se citaba con anterioridad, hay que pensar que el método usado es estadístico y valorarlo como tal. Evidentemente sería de utilidad llevar los mismos estudios con una muestra mayor y ver que pasa entonces.

Para finalizar hacer mención de las hipótesis sexta y séptima que son respectivamente influido por el sexo con la escoliosis como fenotipo recesivo en las mujeres e influido por el sexo con la enfermedad dominante en las mujeres. El valor de  $\chi^2$  para la hipótesis sexta es de 49,46 y para la séptima es de 30,46. Ambos valores superan en gran medida el límite de 3,84, por lo tanto se descartan.

LABORATORI DE CALCUL

UNIVERSITAT DE BARCELONA

PAG 1  
TOTAL

FEMELLES

MASCLES

TOTAL

CARACTER

FENOTIP 0

FENOTIP 1

\*\*\*\*\*

ESCOLIOSIS IDIOPATICA

13

6.50%

AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA

20

10.00%

SENSE LA MALALIA

90

45.00%

190

90.00%

\*\*\*\*\*

LABORATORI DE CALCUL

UNIVERSITAT DE BARCELONA

\*\*\*\*\*

SEXES

|       | 00 | 01  | 10 | 11 | TOTAL |
|-------|----|-----|----|----|-------|
| 00    | 3  | 3   | 0  | 0  | 6     |
| 01    | 6  | 5   | 0  | 0  | 19    |
| 10    | 0  | 1   | 0  | 0  | 1     |
| 11    | 51 | 111 | 0  | 51 | 213   |
| TOTAL | 60 | 120 | 0  | 59 | 239   |

CARACTER : ESCULIOSIS IDIOPATICA

FENOTIP 0 : AMB LA ESCULIOSIS IDIOPATICA

PROPORCIO (TANT PER U) : 0.1000

FENOTIP 1 : SENSE LA MALALTIA

PROPORCIO (TANT PER U) : 0.9000

DADES GENERALS

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\*

\*\*\*\*\* HIPOTESI 1 \*\*\*\*\*

PROPORCIONALITAT SIMETRICA

|                              | GERMA 1    | GERMA 2    | OBSERVAT | ESPERAT |
|------------------------------|------------|------------|----------|---------|
| AMB LA ESCULIOSIS IDIOPATICA | 0000000000 | 0000000000 | 6        | 2.39    |
| AMB LA ESCULIOSIS IDIOPATICA | 0000000000 | 0000000000 | 20       | 43.02   |
| SENSE LA MALALTIA            | 0000000000 | 0000000000 | 213      | 193.59  |

\*\*\*\*\* JI-QUADRAT : 19.72 \*\*\*\*\* GRAUS DE LLIBERTAT : 1 \*\*\*\*\*

LABORATORI DE CALCUL

UNIVERSITAT DE BARCELONA

CARACTER : 1 PAG : 3

ESCOLIOSIS IDIOPATICA

\*\*\*\*\* HIPOTESI 2 \*\*\*\*\*

FENOTIP RECESSIU : AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA

HERENCIA MENDELIANA

\*\*\*\*\* GERMA 1 \*\*\*\*\*

AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA

AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA

SENSE LA MALALTIA

\*\*\*\*\* GERMA 2 \*\*\*\*\*

AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA

SENSE LA MALALTIA

SENSE LA MALALTIA

4-34 \$\$\$\$\$\$ JI-QUADRAT : 4-34 \$\$\$\$\$\$ GRAUS DE LLIBERTAT : 1 \$\$\$\$\$\$

\*\*\*\*\* HIPOTESI 3 \*\*\*\*\*

FENOTIP RECESSIU : SENSE LA MALALTIA

HERENCIA MENDELIANA

\*\*\*\*\* GERMA 1 \*\*\*\*\*

AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA

AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA

SENSE LA MALALTIA

\*\*\*\*\* GERMA 2 \*\*\*\*\*

AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA

SENSE LA MALALTIA

SENSE LA MALALTIA

6-30 \$\$\$\$\$\$ JI-QUADRAT : 6-30 \$\$\$\$\$\$ GRAUS DE LLIBERTAT : 1 \$\$\$\$\$\$

\*\*\*\*\* ESPERAT \*\*\*\*\*

6- 13-00

20- 21-79

213- 204-20

LABORATORI DE CALCUL

UNIVERSITAT DE BARCELONA

-CARACTER : 1 PAG : 4

ESCOLIOSIS IDIOPATICA

```

***** HIPOTESI 4 *****
FENOTIP RECESSIU : AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
GERMA 1  @@@@@@@@@@ OBSERVAT ESPERAT
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA  @@@@@@@@@@ 6. 15.89
SENSE LA MALALTIA 20. 36.10
SENSE LA MALALTIA 213. 167.00
$$$$$$$$$ JI-QUADRAT : 16.95 $$$$$$$$$$ GRAUS DE LLIBERTAT : 1 $$$$$$$$$$

```

```

***** HIPOTESI 5 *****
FENOTIP RECESSIU : SENSE LA MALALTIA
GERMA 1  @@@@@@@@@@ GERMA 2  @@@@@@@@@@ OBSERVAT ESPERAT
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA  @@@@@@@@@@ 6. 10.30
SENSE LA MALALTIA 20. 20.34
SENSE LA MALALTIA 213. 208.36
$$$$$$$$$ JI-QUADRAT : 1.91 $$$$$$$$$$ GRAUS DE LLIBERTAT : 1 $$$$$$$$$$

```



LABORATORI DE CALCUL

UNIVERSITAT DE BARCELONA

CARACTER : 1 PAG : 5

ESCOLIOSIS IDIOPATICA

```

***** HIPOTESI 6 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 7 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 8 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 9 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 10 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 11 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 12 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 13 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 14 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 15 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 16 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 17 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 18 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 19 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 20 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 21 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 22 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 23 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```

```

***** HIPOTESI 24 *****
INFLUIT PEL SEXE
GERMA 1
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
AMB LA ESCOLIOSIS IDIOPATICA
SENSE LA MALALTIA
    
```



### 5.3. Arboles genealógicos

En el árbol A, obtenido por entrevista, se aprecia que el factor hereditario proviene de la rama materna. El primer afectado es el abuelo materno (I,3), pero ninguno de sus cuatro hijos presenta escoliosis. El defecto físico vuelve a aparecer en sus nietos, en concreto en el probando (III,5), su hermana (III,6) y un primo de estos (III,14). Si el carácter fuese recesivo, para que la escoliosis apareciese debería darse una combinación homocigótica. Para que esto sucediese la frecuencia del alelo recesivo debería ser muy alta y se sabe por la incidencia en la población que eso no es así. Mirando el árbol, si suponemos que el carácter escoliosis es recesivo tanto el padre del probando, como el padre del primo afectado deberían ser heterocigotos, lo que es poco probable. Es más lógico suponer que se trata de un factor dominante. Pero esta hipótesis tiene sus dificultades; en primer lugar en la generación II no hay ningún afectado si bien al menos dos de las descendientes deben llevar el gen (II,5 y II,7) pues el carácter aparece en sus hijos, (III,5) y (III,6) por un lado, y en (III,14) por otro. Por lo tanto hay que suponer penetrancia incompleta. O bien pensar en un modelo poligénico de herencia que tan sólo al agregarse ciertos factores polímeros en ciertos individuos de la familia hacen que aparezca la escoliosis. Ambas explicaciones no entran en conflicto. Hay que señalar que no se encuentran indicios de consanguinidad. No se halla tampoco ningún caso de

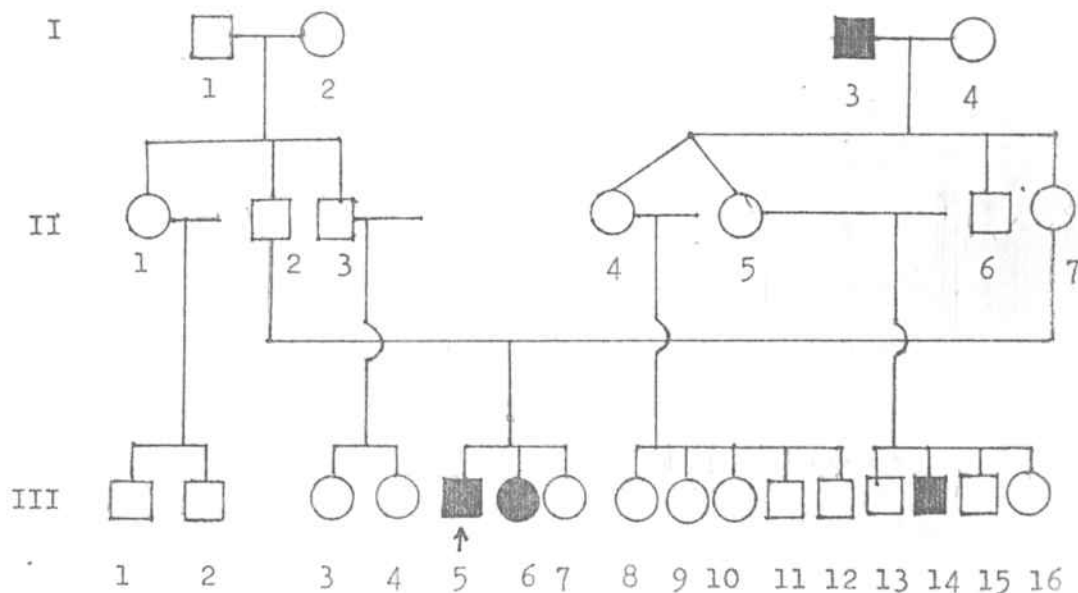
herencia padre a hijo.

En cuanto al árbol B, que es el que se obtuvo de una historia clínica, la del individuo (III,4), se puede observar que la escoliosis viene de la rama materna. El primer individuo a considerar es el (I,3) del que no se pudo hacer un examen médico para ver si presentaba escoliosis o no. Pero presenta varios síntomas que hacen sospechar que estuviese afectado. Así se sabe que tenía asma y que no acudió al servicio militar por ser estrecho de pecho y de escasa talla. Estas apreciaciones concuerdan con una curvatura espinal de cierta severidad pues la escoliosis reduce el volumen de la caja torácica y también la estatura. Aceptado que estuviese afectado se ve que una de sus hijas es escoliástica dorsolumbar derecha de 19° (II,7) que fue diagnosticada en la Residencia General Valle de Hebrón, y dos más muy posiblemente también lo son según lo que dijo la citada enferma. Del matrimonio de esta mujer afectada nacen tres hijas: (III,4) que es la probando, con una curva dorsal derecha de 22° y lumbar izquierda de 21° teniendo 12 años de edad, (III,5) de 8 años y con actitud escoliástica y (III,6) de 6 años y por cuya edad no se puede asegurar si tiene escoliosis o actitud escoliástica. El hecho de que la enfermedad se presente con toda seguridad en tres generaciones sucesivas se presta a suponer que se trata de una herencia dominante pero con expresividad variable. Si pensásemos que es recesiva nos encontraríamos con los mismos problemas que para el árbol A. Así (I,4) debería ser heterocigótica, al igual que el padre de la pro-

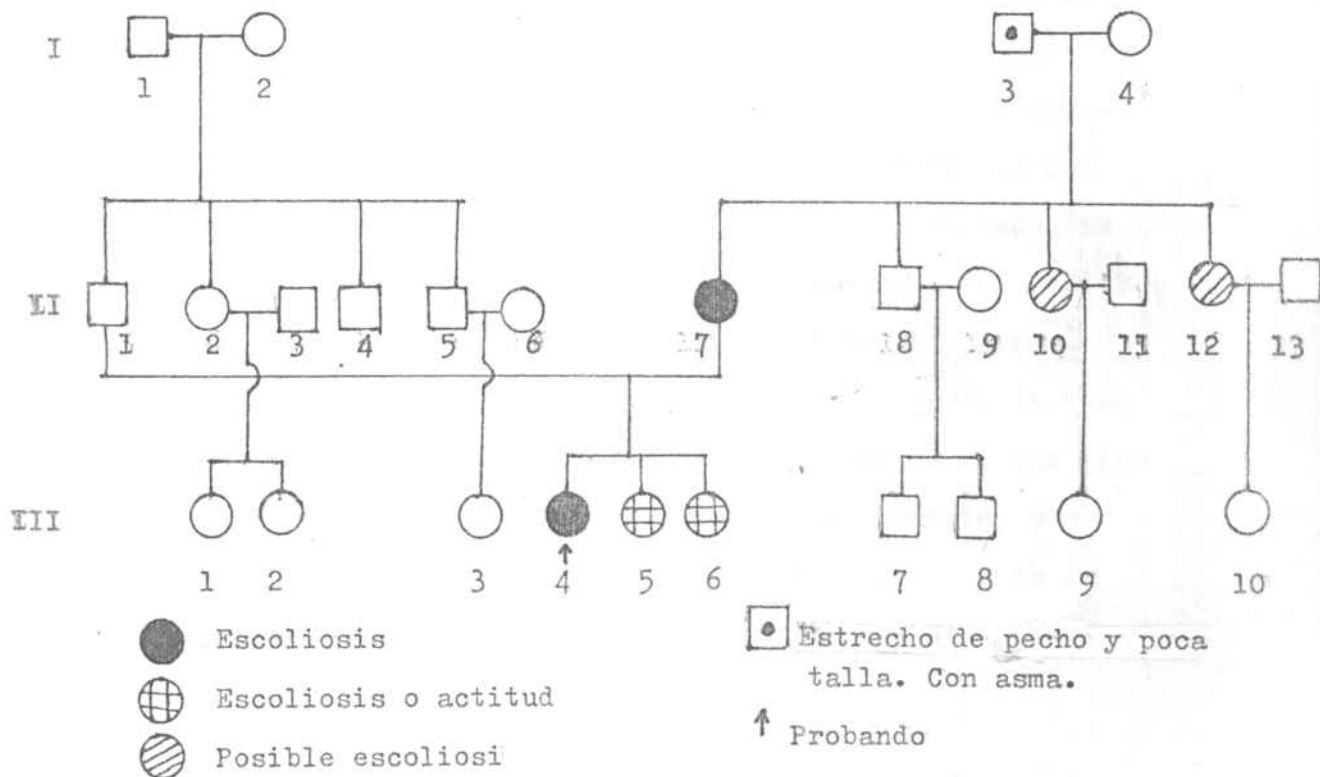
bando, lo que parece ciertamente poco probable. Tampoco aquí hay indicios de consanguinidad ni herencia padre a hijo. Otra hipótesis posible es pensar en una herencia poligénica de la escoliosis que además podría explicar la distinta expresividad de los diversos individuos afectados.

Arboles genealógicos

A)



B)



## 6. DISCUSION

### 6.1. Discusión de temas generales

Es preciso comentar los resultados obtenidos respecto a ciertos parámetros, que si bien no inciden en la herencia de la escoliosis idiopática, creo que son importantes de cara al conocimiento general de la enfermedad y que pueden ser útiles a la hora de esclarecer su etiología.

Para ambos sexos se ha cuantificado el número de casos y la proporción de los diferentes tipos de curva escoliótica (dorsal, lumbar, combinada y dorsolumbar). Los casos de curva dorsal constituyen el 40,274 % del total, siendo un valor muy parecido al que obtienen en París Bonaiti y colaboradores (1976), que es del 38,699 %. En Barcelona la proporción de curvas lumbares es del 12,128 %, mientras que en el estudio parisino es de sólo 6,835 %. Para las curvas combinadas el valor propio es de 27,688 %, mientras que los autores franceses constatan que se da en el 39,250 % de los casos, es decir, se presentan en un porcentaje más elevado. En cuanto al tipo dorsolumbar, en Barcelona representa el 19,908 % y en París el 15,214 %, por tanto es solamente algo menor.

En el presente trabajo se aprecia que la mayoría de curvaturas son dexas, excepto en el grupo lumbar en el que predominan las de izquierda. Esto concuerda, por ejemplo, con los hallazgos de Wynne - Davies en Edimburgo (1968) y de la misma autora junto con Riseborough en Boston (1973).

También se ha podido concluir en el presente trabajo que el tipo de inclinación de la curva es independiente del sexo. La mayoría de curvas tienden a la derecha sea cual sea el sexo del paciente.

Hay diferentes opiniones sobre la estatura de los escolióticos respecto a la estatura de los individuos que componen la población general. Willner (1973) observó que las muchachas con escoliosis idiopática tendían a presentar un crecimiento diferencial siendo más altas que las normales. En otro artículo, el mismo autor ( Willner (1975) ) reafirmó que la estatura, corregida según el método de Bjure, de las escolióticas era significativamente mayor que la de las muchachas control. Smyrnis y col. (1979) dijeron que no había correlación entre el peso y la estatura respecto al desarrollo de la escoliosis. Skogland y Miller (1982) detectaron que no había diferencia significativa en la longitud de la columna de las escolióticas respecto a las normales, pero si existía una cierta tendencia a ser mayor en las escolióticas. Las afectadas tenían columnas más esbeltas que las normales. Por ello, tanto estos autores, como Willner, suponen que en las escolióticas idiopáticas el periodo puberal de acelerado crecimiento empezaría antes. Es decir, estas enfermas tendrían un diferente patrón de crecimiento.

En esta tesina se ha hallado que para la edad de 13 años la estatura corregida de las escolióticas es significativamente más alta que la de las chicas controles. Para 15 años es también más elevada pero no es estadísticamente significativa. Lo cual corrobora los hallazgos de Willner y de

Skogland - Miller y hace pensar que su hipótesis de patrón de crecimiento alterado, acelerado en el periodo prepuberal, puede ser válida, pues al principio las diferencias de estatura son significativas ( 13 años ) para luego no serlo ( 15 años ). En cuanto a los pesos se ha comprobado que la diferencia no era significativa estadísticamente para los 13 años, pero si lo era por poco a la edad de 15 años. Es difícil precisar la causa pero cabe recordar el origen y el estamento social del control. Se puede también pensar que quizá las escolióticas son algo más esbeltas.

En el presente estudio se ha encontrado que la media de la edad de menarquia es de 12,399 años. No se ha podido comparar con el valor de la población general por falta de control, sin embargo y de manera cualitativa hay que decir que esta edad está dentro de los márgenes normales en los que aparece la primera regla en las muchachas. La desviación típica es de sólo 1,352, lo que parece indicar que es un parámetro que oscila poco, apareciendo en las escolióticas a una edad muy similar. Willner (1975) afirmó que la edad de menarquia de las escolióticas no se desviaba de la de las chicas normales. Halló relación entre la edad de diagnóstico y la edad de menarquia. Smyrnis y col. (1979) dijeron que no existía correlación entre la aparición de la pubertad y el desarrollo de la escoliosis. Había, no obstante, alta frecuencia de escoliosis en chicas con avanzada o retrasada menarquia. De forma vaga Wynne - Davies (1968 y 1973) citó que podría haber relación entre la escoliosis idiopática adolescente en muchachas y los cambios fisiológicos en la pubertad.

Después de repasar la literatura científica es evidente que los resultados aquí presentados no concuerdan con los de Smyrnis y col., pues se ha mencionado que en nuestro caso la desviación típica era muy pequeña, luego los casos de menarquia avanzada o atrasada serán muy pocos. Al efectuar la correlación entre la edad de menarquia y la edad de diagnóstico médico la relación hallada es baja (0,242), como también lo es respecto a la edad de primeros síntomas (0,219), si bien las medias son muy parecidas. En esto no se coincide del todo con Willner. Ya se indicaba en otra parte de este trabajo que posiblemente la correlación elevada se encuentre entre la edad de menarquia y la edad en la cual la curva escoliótica presenta una evolución muy desfavorable. Por último mencionar que hay alta correlación (0,826) entre la edad en la que se detectan los primeros síntomas y la edad del diagnóstico clínico. Ello parece indicar que transcurre poco tiempo entre que se detecta la anormalidad y se acude al médico especialista.

Otro punto que se ha analizado es la incidencia de anomalías del sistema del sistema nervioso en los escolióticos. Para los dos sexos conjuntamente la frecuencia de defectos mentales o neurológicos es del 7,093 %. Se ha demostrado que hay dependencia entre sexo y la incidencia de estas anomalías asociadas. En este caso los varones son los más afectados. Wynne - Davies (1968) declaró haber hallado una elevada concentración de casos en los que se presentaban problemas del sistema nervioso. James (1973) lo valoró en un 8 %, siendo el sexo más afectado el masculino. Estos porcentajes concuer-



dan bastante bien con los del presente trabajo. Bonaiti y col. (1976) encuentra una incidencia más baja, pero es posible que su rastreo se cerniese sobre menor número de anomalías. Con todo, la explicación de la asociación entre la escoliosis idiopática y las anomalías del sistema nervioso son poco comprensibles, como ya lo comentaba James en su artículo.

El 11,678 % de los escolióticos presenta por lo menos algún otro tipo de deficiencia espinal como la cifosis o la lordosis. Hay que ver hasta que punto es posible pensar que la escoliosis y estas anomalías comparten alguna causa en común.

## 6.2. Discusión sobre la herencia

Lo que se pretende discernir del presente trabajo son dos aspectos de la escoliosis idiopática. Estos dos puntos son sucesivos, primero analizar si esta enfermedad tiene fundamento hereditario, para posteriormente, si se cumple dicha condición, pasar a deducir que tipo de mecanismo hereditario es el que actúa.

En la bibliografía precedente se presenta a la escoliosis idiopática como un mal hereditario en la mayoría de casos. Así, son de esta opinión autores como: Wynne - Davies (1968 y 1973), Cowell y col. (1969), Mac Ewen y Cowell (1970), Filho y Thompson (1971), Vercauteren y Rogge (1972), James (1973), Mac Ewen (1973), Riseborough y Wynne - Davies (1973), Robin y Cohen (1975), Bonaiti y col. (1976), Ballesteros y col. (1977), Czeizel y col. (1978), Rogala y col. (1978), Gaertner (1979) y Keiichi Funatsu (1980), además de otros que se citan en artículos pero que no han podido consultarse, como es el caso de Faber o el de Abal' Masova, Kogan y Nikitina.

Frente a los trabajos de estos investigadores existe uno solo, realizado por De George y Fisher (1967), en el que se concluye que no hay evidencias que hagan pensar en una simple base genética. Creen que lo que tiene verdadera influencia en la escoliosis idiopática es la elevada edad materna en el nacimiento de los probandos y el hecho de que existe un significativo exceso de éstos que son los primeros en nacer dentro de su familia. Por ello piensan que lo fundamen-

tal son las influencias maternas.

Lo encontrado en el presente trabajo sugiere que esta enfermedad tiene base hereditaria. Esta suposición se articula en los siguientes hallazgos y pruebas:

Se encuentra que el 26,568 % de los enfermos poseen uno o más familiares afectados de escoliosis idiopática. Es decir, una cuarta parte de los probandos tiene al menos otro afectado en sus familias. Este resultado concuerda con el hallado por Wynne - Davies (1968) que indicaba que 31 de los 114 casos índices (aproximadamente una cuarta parte de los casos) tenían uno o más individuos con el mismo síndrome en sus familias. Resulta claro, pues, que hay una cierta acumulación de casos familiares. O dicho de otra forma, la escoliosis idiopática no se distribuye meramente al azar en la población.

La tabla de contingencia señala que hay independencia entre el hecho de tener familiares afectados y el sexo del probando. Por lo cual cabe pensar que los dos sexos presentan por lo menos un familiar afectado en la misma proporción.

Siguiendo en este mismo tipo de estudio es palpable que los familiares más comunmente afectados son los de primer grado (padres, hijos y hermanos), apreciándose un descenso de casos en relaciones familiares más alejadas. La incidencia en parientes de primer grado, calculada a partir de las entrevistas, es de 9,864 %. No se ha podido calcular la frecuencia de casos en los familiares de segundo y tercer grado, si bien como se indicaba anteriormente, en ellos existe una tendencia a la baja. Los autores que han llevado a cabo este ti-

po de estudios encuentran los siguientes valores:

| <u>Autor</u>                  | <u>Año</u> | <u>Lugar</u> | <u>1º grado</u> | <u>2º grado</u> | <u>3º grado</u> |
|-------------------------------|------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Wynne-Davies                  | 1968       | Edimburgo    | 6,94            | 3,69            | 1,55            |
| Filho y<br>Thompson           | 1971       | Toronto      | 6,6             | 1,6             | 1,0             |
| Riseborough y<br>Wynne-Davies | 1973       | Boston       | 15,8            | 2,4             | 1,4             |
| Bonaiti, col.                 | 1976       | París        | 7,3             | 1,9             | 0,9             |
| Czeizel, col.                 | 1978       | Hungría      | 5,24♂<br>6,22♀  | 1,36            | 0,77            |

Se puede apreciar que el valor encontrado en este trabajo cae dentro de la gama que relatan diversos autores en diferentes lugares. Por lo cual es de suponer que la incidencia de Barcelona es un dato válido. Además, si lo comparamos con la frecuencia de la escoliosis en la población general, que oscila entre un 0,2 y un 6 %, queda demostrado que la incidencia de la escoliosis idiopática en parientes de primer grado es mayor que la de la población general. Es por ello lícito pensar que este agrupamiento de casos no es al azar, sino que se debe a alguna causa. Dicha causa puede ser una base hereditaria o bien un factor ambiental común a las familias de escolióticos. Es difícil poder imaginar cual podría ser este último, por ello es más plausible suponer que nos hallamos ante un caracter hereditario.

En este estudio se ha llevado a cabo otra prueba para tratar de demostrar si el caracter es hereditario o no. Esta valoración se realiza mediante una tabla de contingencia

que estudia la independencia o no entre los tipos de cruzamientos paternos y la descendencia que se obtiene de ellos. El valor de la  $\chi^2$  no deja lugar a dudas, existe clara dependencia entre el tipo de cruzamiento paterno y la descendencia que se obtiene. En los cruces entre un padre normal y uno escoliótico aparecen más hijos enfermos que los que cabría esperar por el azar. Por lo cual se puede concluir que la escoliosis idiopática presenta un fundamento hereditario.

En resumen, según las pruebas llevadas a cabo en el presente estudio se tienen suficientes argumentos para pensar que la escoliosis idiopática tiene base hereditaria. Existe coincidencia con los hallazgos de la mayoría de investigadores que han trabajado en este campo. Respecto al trabajo de De George y Fisher hay que tener presente que los datos los obtienen de cuestionarios enviados a pacientes o a ex-enfermos y que estos remitieron cumplimentados a los autores. La falta de comunicación entre investigador y afectado puede ser fuente de diversos errores. Pero en lo que se basan para inclinarse a favor de los factores ambientales es en las elevadas concordancias para la escoliosis en los gemelos monocigóticos y en los dicigóticos. En estos casos realizan estudios profundos y radiográficos. Critican resultados de autores precedentes por no observar radiograficamente las curvas de los gemelos que aportan. Es curioso que sean tan severos en el estudio de los gemelos y lo sean tan poco en el caso de los grupos de hermanos de los probandos ("sibship") en los que se conforman con las referencias de un cuestiona-

rio. Por otra parte en 5 de los 6 pares de gemelos, que presentan curvas entre los 10º y 22º, no se dan cuenta de que padecen de escoliosis hasta que efectúan la exploración radiológica. Si este tipo de exámen lo hubiesen realizado para todos los hermanos, y no sólo a los gemelos, el razonamiento que llevan a cabo si sería válido. Al no hacerlo cabe pensar que las concordancias para hermanos cualesquiera, que ellos no ven pues no realizan las radiografías, también pueden ser elevadas. Por tanto las concordancias aparecerían en hermanos gemelos y no gemelos por lo que las suposiciones sobre los efectos del ambiente maternal no podrían probarse, caso de existir, por este camino.

### 6.3. Tipo de herencia

Admitiendo que la escoliosis idiopática es hereditaria el siguiente paso consiste en tratar de dilucidar que modelo genético explica mejor la herencia de este carácter.

Leyendo la literatura científica a este respecto se llega a la conclusión de que el tema dista de ser claro. Existen varias hipótesis, cada una con argumentos a favor y en contra. Veamos brevemente cuales son las posiciones de los diversos investigadores.

Wynne - Davies (1968) sugiere que se trata de un factor dominante o bien de una herencia poligénica. Se inclina más por esta última opción en un trabajo que llevó juntamente con Riseborough (1973). Tampoco descarta factores ambientales que actuarían en la evolución de la enfermedad.

Filho y Thompson (1971) también se inclinan a pensar que el carácter es multifactorial ( poligenético ).

De la misma opinión son Vercauteren y Rogge (1972).

Mac Ewen, Cowell y Hall piensan que se trata de un gen dominante ligado al cromosoma X con penetrancia incompleta y expresividad variable. Además lo ratifican por la ausencia de transmisión de padre a hijo y en los casos en que ello ocurre pueden explicar la transmisión por otras vías ( por la rama materna simultáneamente a la paterna, ). Veanse sus trabajos de 1969, 1970 y 1973.

Robin y Cohen (1975) creen que se trata de un rasgo autosómico dominante con penetrancia incompleta y expresividad

variable. También indican que es posible que se trate de un modelo poligénico.

Ballesteros y col. (1977) opinan de manera similar a los autores judíos citados anteriormente.

Bonaiti y col. (1976) creen que el modelo genético es una mezcla de formas dominantes autosómicas y multifactoriales, bien en el mismo sujeto o bien unas formas en unos individuos y otras en otros.

Czeizel y col. son de la opinión de que la herencia sigue un modelo poligénico, para explicar, entre otras cosas, la presumible etiología multifactorial. (1978).

Keijichii Funatsu (1980) se decanta a pensar en una herencia multifactorial y a rechazar una herencia mendeliana simple.

Como vemos, hay gran diversidad de opiniones. Ahora se trata de ver con los resultados de este trabajo a que conclusiones se puede llegar.

Un parámetro evaluado por gran número de autores es el "sex ratio" o relación sexual de afectados. Este valor se obtiene dividiendo el número de hembras escolióticas por el número de varones también enfermos. Los resultados que se citan en los diversos trabajos presentan un pequeño inconveniente. Esto se debe a que las muestras de enfermos difieren algo según los límites de edad, tipo de curva, etcétera. Son diferencias mínimas pero sería bueno que todos los especialistas en el tema se decidiesen a unificar criterios. Mencionado este punto pasemos revista a los "sex ratio":



| <u>Autor</u>       | <u>Año</u> | <u>Lugar</u> | <u>Sex ratio ♀/♂</u> |
|--------------------|------------|--------------|----------------------|
| De George y Fisher | 1967       | Nueva York   | 7,259                |
| Wynne-Davies       | 1968       | Edimburgo    | 7                    |
| Filho y Thompson   | 1971       | Toronto      | 10                   |
| Riseborough y      |            |              |                      |
| Wynne-Davies       | 1973       | Boston       | 4,347                |
| Bonaiti y col.     | 1976       | París        | 3,93                 |
| Czeizel y col.     | 1978       | Hungría      | 3,4                  |
| Rogala y col.      | 1978       | Montreal     | 1,65 (*)             |

(\*) Sex ratio corregido para más de 10<sup>9</sup>.

Hay que citar que en el caso de Nueva York los autores no presentan directamente la relación sexual en su trabajo. Este dato se ha calculado sabiendo que los investigadores tenían una población de 54 varones y 392 mujeres afectados, por lo que es sencillo averiguar la relación sexual. A primera vista es notable el bajo valor apreciado en Montreal. Ello puede deberse a que en su estudio sólo se incluían niños de 12 a 14 años. Sino, es poco comprensible como entre dos zonas de Canadá ( Toronto y Montreal ) hay diferencias tan apreciables. También parece lógico suponer que el valor 10:1 de Toronto es elevado. Los valores más normales rondan entre 3 y 4 ( Boston, París y Hungría ). En el presente estudio la relación sexual que se encuentra es de 4,081 que es del mismo rango que los expuestos anteriormente. Tanto en este trabajo como en los de los otros investigadores se evidencia claramente que la enfermedad afecta en mayor proporción al sexo femenino.

Por otra parte se ha elaborado una tabla de contingencia entre el sexo y el hecho de haber sido intervenidos de fusión espinal. La  $\chi^2$  calculada muestra de forma indiscutible que se presenta dependencia entre el sexo y el tratamiento quirúrgico. Se puede pensar que un sexo sufre la escoliosis idiopática con más intensidad. Efectivamente el sexo masculino, en el que la proporción de afectados es unas cuatro veces menor que la del femenino, presenta generalmente casos más graves.

Según Motulsky et al. (1974) en casos de herencia multifactorial acontece que existe diferente proporción de pacientes según el sexo y los pertenecientes al sexo menos afectado acostumbran a ser más severos para el defecto físico. Como se ve esto es lo que parece pasar en el caso de la escoliosis idiopática. Por este razonamiento podemos pensar que la herencia de esta enfermedad, muy posiblemente, es multifactorial. Además es lógico suponer que una afección de la columna como es la escoliosis idiopática presente una herencia multifactorial ya que la columna es una entidad formada por muchas unidades de diversa constitución ( vértebras, músculos, ligamentos, haces nerviosos, etc. ) que se van repitiendo. Como existen tantos componentes tisulares que actúan es muy probable que bastantes loci estén implicados en el control genético.

El artículo de Vercauteren y Rogge (1972), en el que estudia un par de gemelas monocigóticas, corrobora lo anteriormente expuesto haciendo pensar que nos encontramos probable-

mente ante un caracter poligénico y en el que a su vez influye el ambiente en su evolución dando lugar a cambios en la severidad de las curvas.

El exámen de los árboles genealógicos realizados en el presente trabajo denotan a su vez que el tipo de herencia no es claro. Tal y como se comentaba en otro apartado precedente parece bastante evidente suponer que no estamos ante un caso de herencia monómera recesiva. Los planteamientos que mejor se adaptan a los árboles son la dominancia con expresividad variable y penetrancia incompleta, por un lado, y por otro la herencia por poligenes que tienden a agregarse en estas familias, más la influencia ambiental que actuaría en la expresión de la severidad de la curva.

Del análisis de los pares de hermanos se pueden sacar algunas conclusiones interesantes. La hipótesis de proporcionalidad simétrica se rechaza claramente, por lo que hay que suponer que las concordancias entre los hermanos no son aleatorias, sino que se deben a una causalidad. Tal y como se citaba anteriormente el hecho causal puede ser el ambiente o el factor genético y se había ya indicado que el más posible parece ser este último. Otras hipótesis que se desechaban por caer notoriamente fuera de límites eran la de la herencia ligada al sexo con fenotipo recesivo para la escoliosis idiopática y las que atendían a los modelos de herencia influidos por el sexo. La herencia mendeliana recesiva y la dominante se descartan ambas por muy poco. Es de destacar como

dos hipótesis en principio tan opuestas dan valores de  $\chi^2$  tan similares entre si ( 4,34 y 4,30 ) y que se rechazan por muy poco ( el tope tabulado es de 3,84 ). Esto sólo parece explicable teniendo en cuenta la complejidad del caracter como ya se mencionaba al principio de este apartado. Esta complejidad puede deberse a la penetrancia incompleta o bien al efecto polímero de los diferentes genes que compondrían la regulación hereditaria de la escoliosis idiopática. Estos efectos simularían de manera parecida un modelo de herencia monómera recesiva o monómera dominante. La hipótesis que mejor se ajusta para la muestra de hermanos sometida a estudio es la de herencia ligada al sexo siendo el fenotipo dominante la escoliosis idiopática. El resultado numérico de la  $\chi^2$  es de tan sólo 1,91, bastante por debajo del tope tabulado que es de 3,84. Para los datos recopilados es el modelo hereditario que mejor encaja, pero debemos recordar que otras informaciones nos indicaban que posiblemente estábamos tratando con un caso de herencia polímera. Ello, a su vez, también se puede pensar por el hecho de que dos hipótesis se hallan rechazado por muy poco.

A partir de todo lo expuesto lo más probable es que estemos ante un caso de herencia polímera, pero en la que quizá exista una pareja de genes principales cuyo mecanismo genético sea el de estar ligados al sexo y dominantes. Sería una pareja más importante secundada en su expresión por otros múltiples genes. Este sistema estaría avalado por las diver-

sas premisas que se han ido probando a lo largo de este trabajo y por su flexibilidad que permitiría explicar los diferentes resultados hereditarios con que nos encontramos en este carácter. Hay que contar además con las influencias del ambiente ( genotípico y externo ) que actuarían en la evolución de la curva escoliótica.

Recordemos que al empezar este apartado se comentaba que muchos autores pensaban que el tipo de herencia para el presente carácter era polímero. Bonaiti y col. (1976) hablaban de mezcla de factores dominantes y multifactoriales. Los resultados del presente estudio parecen ratifica en parte este supuesto. La diferencia está en el par de genes principales, que son dominantes, pero además ligados al sexo. Por tanto el modelo propuesto aquí también guardaría semejanzas con el que presentan Cowell y col. (1969), Mac Ewen y Cowell (1970) y Mac Ewen (1973). Estos autores recordemos que creían en una herencia dominante ligada al sexo con penetrancia incompleta y expresividad variable. En el presente caso, al igual que ellos, se piensa que existe un factor dominante ligado al sexo pero matizado por un número no conocido de otros genes. La penetrancia incompleta y la expresividad variable que ellos aducen se explicaría en mi caso por el efecto que ejercen estos genes y al ambiente. Por lo tanto las similitudes con los modelos de Cowell, Mac Ewen y sus colaboradores no son tantas como a primera vista parece, y deben valorarse teniendo en cuenta todas las especificaciones que se han realizado.

El problema con el que se enfrenta el modelo de la simple herencia ligada al sexo es el hecho del paso del carácter de padre a hijo. Si la herencia es dominante y ligada al sexo este tipo de transmisión no es posible, ya que el cromosoma X del padre sólo lo pueden recibir sus hijas y nunca sus hijos. Sin embargo en la bibliografía sobre la genética de la escoliosis idiopática se relatan casos de herencia de padre a hijo. En estos casos es más fácil atacar al modelo de Cowell y Mac Ewen que el presentado en este trabajo pues el de los autores americanos es más rígido al presentar una sola pareja de genes. En el que aquí se expone hay que tener en cuenta que existe un componente polimero que es muy importante y no sólo fijarse que se presenta una pareja de genes ligados al sexo y dominantes con un efecto preponderante.

Pero volviendo a las objeciones es interesante analizar los casos en que se encuentran transmisiones padre a hijo. Cowell y col. (1969) en su estudio de 75 familias no hallaron transmisión padre a hijo. Filho y Thompson (1971) tampoco se toparon con este tipo de caso pero advirtieron que podía tratarse de un artefacto por la relativa escasez de la escoliosis en los varones. Mac Ewen (1973) se apercibió de un caso, pero explicaba que la abuela materna padecía de escoliosis, luego el hijo afectado pudo haber heredado el carácter de su madre, que no presentaba escoliosis por la penetrancia incompleta. Riseborough y Wynne - Davies (1973) hallaron una sola vez el paso de material hereditario de padre a hijo. Robin y Cohen (1975) mostraron en su artículo un ár-

bol genealógico en el que se podía apreciar dos transmisiones padre a hijo seguidas: de abuelo a hijo y luego a tres nietos. Bonaiti y col. (1976) citaron en su trabajo una recopilación de casos precedentes, entre los cuales había dos reconocidos por Cotrel ( del que no poseo su trabajo ). Ballesteros y col. (1977) encontraron dos casos en su árbol genealógico de inmigrantes alemanes en Chile. Se trata de sucesos consecutivos; de abuelo a hijo y de éste al nieto.

Es una realidad el hecho de que se presentan casos de este tipo de transmisión. Pero hay que tener en cuenta que algunos se pueden explicar, como hace Mac Ewen, por la simultánea transmisión por la rama materna. No se sabe si los otros autores han tenido en cuenta esta posibilidad y la han examinado. En el árbol genealógico que muestran los autores chilenos hay que recordar la tendencia, expuesta por estos investigadores, de los cruces preferenciales lo que podría producir una agregación de genes y la llegada de estos a la vez tanto de la rama paterna como de la materna. En el árbol genealógico presentado por Robin y Cohen se muestran muchos individuos afectados. Esto hace pensar en una alta agregación de poligenes en la familia, en particular en los parientes donde se detectan las transmisiones padre a hijo.

También es interesante ver lo que se encuentra en este estudio barcelonés. En las historias clínicas recopiladas no hay ni una sola vez el mencionado tipo de transmisión entre padre e hijo. La transmisión madre a hijo sucede dos veces. En las encuestas a afectados se encuentra tres veces el pa-

so del caracter de padre a hijo siendo las madres normales ( en un caso pasa a dos de los hijos ). La herencia de madre a hijo se transmite tres veces en el grupo de los enfermos encuestados, siendo los padres normales. Desgraciadamente nada se sabe en el caso de las entrevistas sobre otros familiares de la madre, por lo que no puede saberse si la herencia llega simultáneamente por las ramas paterna y materna. En los dos árboles genealógicos realizados no hay herencia padre a hijo.

En resumen, como el modelo propuesto, a tenor de los resultados observados, es multifactorial con una presunta pareja de genes más importantes que el resto de los poligenes, el encontrar casos de herencia de padre a hijo no son decisorios para descartar el mencionado modelo. Se aprecia que la frecuencia de transmisiones padre a hijo es similar a la madre a hijo y además no se sabe como son los fenotipos de los progenitores de las madres, los cuales son interesantes para poder valorar con certeza el papel de la herencia padre a hijo. Se puede suponer con cierta seguridad que la hipótesis hereditaria propuesta a raíz de los análisis del presente trabajo es fiable, o al menos es la que mejor se encaja con los diferentes resultados obtenidos.



## 7. SUGERENCIAS

Es menester comentar algunos aspectos generales de la técnica de los pares de hermanos ("sib pairs") que pueden resultar interesantes para posteriores estudios. Estos puntos son: la manera de evitar la selección de la muestra, el orden de entrada de los hermanos al efectuar el análisis y la conveniencia de probar el mayor número de hipótesis.

Al realizar las entrevistas, siéndo el encuestado el probando, es evidente que el muestreo contendrá un sesgo o vicio de incluir en todos los grupos de hermanos al menos un afectado. Si aplicásemos la técnica a esta muestra caeríamos en un grave error pues se nos escaparían grupos familiares en los que potencialmente podría presentarse el carácter pero que no aparece por azar. La solución que parece mejor consiste en eliminar al probando. Se puede considerar que éste hace la veces de marcador de familias en las que es posible que esté el carácter, pero pensar a la vez que el caso índice es como sino hubiera nacido. Al eliminar los probandos la longitud de los grupos de hermanos se reduce en un individuo. La consecuencia más directa es que los primitivos grupos de dos hermanos pasan a ser de uno sólo y por lo tanto no aptos para el análisis. Los de tres personas pasan a ser los de dos y así sucesivamente con los otros de mayor longitud. Durante la corrección por reducción hay que vigilar ciertos parámetros para que no se incluyan otros defectos en la muestra. Así, hay que



valorar cual es la proporción de grupos de dos hermanos antes y después de la corrección. Es importante estudiarlo ya que los grupos de un par de hermanos son los más idóneos para esta técnica analítica, pues en ellos no hay factores de repetición, que si aparecen a partir de los grupos de tres en adelante. Otro aspecto a tener en cuenta al hacer la corrección es el observar si la frecuencia de afectados en los grupos de hermanos es parecida a la que había en principio, sin contar el probando. Si todo ha ido bien la incidencia de afectados debe ser similar. También es interesante calibrar si la relación sexual se ha mantenido aproximadamente igual o no, después de la corrección para corregir el sesgo. En conclusión, además de realizar el ajuste para eludir el efecto de la selección muestral, hay que verificar que otros parámetros no se han alterado.

En una técnica en la que lo que se estudia son las concordancias y las discordancias entre pares de hermanos para analizar modelos hereditarios no debe influir en nada el orden de nacimiento o el orden en que se introducen los individuos para hacer el estudio. Si acontece uno de estos dos supuestos y trabajamos con cuatro casos de emparejamiento de hermanos ( concordante - concordante, concordante - discordante, discordante - concordante y discordante - discordante ) uno de los grupos centrales presentará un exceso de casos por este efecto no genético y el otro una falta de casos. Sumando las diferencias de estas dos clases, una por exceso y otra por defecto, hacen que el valor de la  $\chi^2$  sea más ele-

vada de lo que tendría que ser. Cuando esto ocurre la mejor solución consiste en unificar los dos grupos centrales en uno sólo, tanto para los valores esperados como para los observados, lógicamente. Con ello se evitan estas diferencias atribuibles a un factor no genético que perturba el análisis estadístico del método de los pares de hermanos.

Por último otra consideración a tener en cuenta reside en el número de hipótesis que se han de probar. En principio parece que lo ideal es estudiar la de proporcionalidad simétrica y la que el investigador desea probar por presuponer que es interesante. Sin embargo se ha revelado mejor, como se demuestra en el caso del presente trabajo, probar cuantos más modelos hereditarios sean posibles. Con ello vemos si la muestra se encaja con una sola hipótesis, con más de una, con ninguna, etc. y ello hace que la información que se obtiene con respecto al carácter sea más completa.

En otro orden de cosas quiero hacer mención de la necesidad de realizar más trabajos sobre la escoliosis idiopática, en especial a lo concerniente a la técnica de los pares de hermanos donde sería de utilidad llevar a cabo otros estudios con muestras mayores. Evidentemente sin ir en detrimento de otros métodos y técnicas analíticas que pueden aportar mucha información sobre la genética de este defecto. Aquí no se ha podido analizar el orden de nacimiento ni la edad de la madre de los probandos. Sería bueno que alguien lo hiciese en Barcelona.

Por último dejar constancia de la necesidad de unificar criterios a la hora de definir la muestra de escolióticos idiopáticos para su estudio. En particular me refiero a aspectos como son las edades límites, la severidad de las curvas, etc. Es decir, decidir cuales son las características globales del síndrome. Sólo con esta unificación será posible comparar en su totalidad los artículos publicados por los diversos autores.

## 8. CONCLUSIONES

A continuación se exponen los hallazgos de la presente tesina:

1.- El estudio de los tipos de curvas escolióticas y su lado de inclinación se corresponde con lo encontrado por otros autores. Se ha podido evidenciar que existe independencia entre el lado de la curvatura y el sexo de los afectados.

2.- Para el grupo de edad de 13 años se ha demostrado estadísticamente que hay diferencia significativa entre la media de la estatura corregida de las chicas escolióticas y la de las muchachas controles representantes de la población general.

3.- La edad de menarquía de las escolióticas idiopáticas es de 12,399 años y su desviación típica es pequeña (1,352), luego es un parámetro que oscila poco. No hay correlación entre la edad de aparición de la menarquía con la edad de diagnóstico médico ni con la edad en que se presentan los primeros síntomas.

4.- El 11,678 % de los escolióticos idiopáticos de ambos sexos presenta alguna otra anomalía asociada en la columna vertebral del tipo de la cifosis o la lordosis.

5.- Igualmente se ha encontrado que el 7,093 % de los escolióticos idiopáticos de ambos sexos padecía de defectos mentales o neurológicos. Hay dependencia entre este hecho y el sexo de los afectados, siendo el masculino el que presen-

ta mayor proporción de escolióticos con estos problemas del sistema nervioso.

6.- Por la gran proporción de casos familiares encontrada, en especial dentro de los parientes de primer grado, respecto a la incidencia de la escoliosis idiopática en la población general y por el rechazo de la hipótesis de proporcionalidad simétrica en el análisis de los pares de hermanos se deduce que o existe una base hereditaria o bien factores ambientales importantes. Esto último se descarta habida cuenta de la dificultad que existe en pensar cuales podrían ser estos factores ambientales. Por ello se concluye que el carácter es hereditario, hecho que se corrobora por la tablas de contingencia entre cruzamientos paternos y tipo de descendencia.

7.- Según la relación sexual que se ha encontrado (4,081) y el hecho de presentar el sexo masculino, el menos frecuentemente afectado, mayor severidad en las curvas se puede pensar en una herencia multifactorial. Esto último se corrobora por otros tipos de observaciones. Por otra parte la técnica de los pares de hermanos indica un buen ajuste con la hipótesis hereditaria de un gen dominante ligado al sexo. Luego se concluye que el tipo de herencia sería una pareja de genes dominantes ligados al sexo acompañados de poligenes que modularían su acción, es decir, su penetrancia y su expresividad.

8.- En esta tesina se presentan métodos para corregir el efecto del sesgo muestral antes de aplicar la técnica de los

pares de hermanos, a la vez que se comentan varias cuestiones relacionadas con dicha técnica.

9. BIBLIOGRAFIA

=====

- Ballesteros, Grove, Campusano, Teuber, Figueroa  
1977 Estudio genético en una familia afectada de  
escoliosis idiopática  
- Revista Médica Chilena 105 , 224
  
- Bellyei, Czeizel, Barta, Magda, Molnár  
1977 Prevalence of adolescent idiopathic scoliosis  
in Hungary  
- Acta Orthop. Scand. 48 , 177
  
- Bjerkrein, I.  
1977 Infantile and adolescent idiopathic scoliosis  
in the same individual  
- Acta Orthop. Scand. 48 , 461
  
- Bjure, Grimby, Nachemson  
1968 Correction of Body height in predicting spi-  
rometric values in scoliotic patients  
- Scand. J. Clin. Lab. Invest. 21 , 190
  
- Bonaiti, Feingold, Briard, Lapeyre, Rigault, Guivarch  
1976 Génétique de la scoliose idiopathique  
- Helvaetica Paedriatica Acta 31 , 229



- Burdette  
1962 Methodology in human genetics  
- Hoden - Day I.N.C.
  
- Cowell, Hall, Mac Ewen  
1969 Familial patterns in idiopathic scoliosis  
- Journal of Bone and Joint Surgery 51 A , 1236
  
- Czeizel, Bellyei, Barta, Magda, Molnár  
1978 Genetics of adolescent idiopathic scoliosis  
- Journal of Medical Genetics 15 , 424
  
- Dastugue, J.  
1982 Las enfermedades de nuestros antepasados  
- Mundo Científico 19 , 1132
  
- De George, F. V. and Fisher, R. L.  
1967 Idiopathic scoliosis: Genetic and Environmental aspects  
- Journal of Medical Genetics 4 , 251
  
- Dickson, J. H.  
1973 Growth arrest in tall scoliotic girls  
- Journal of Bone and Joint Surgery 55 A , 439
  
- Filho, N. A. and Thompson M. W.  
1971 Genetic studies in scoliosis  
- Journal of Bone and Joint Surgery 53 A I, 199

- Gaertner, R.
  - 1979 Idiopathic scoliosis in identical ( monozygotic ) twins
    - Southern Medical Journal 72 , 231
  
- Hakkarainen, S.
  - 1973 Growth disturbance of muscle. A possible factor in the pathogenesis of scoliosis. Experimental study
    - Acta Orthop. Scand. 44 , 101
  
- Huron - Ruffié
  - 1959 Les méthodes en génétique générale et en génétique humaine
    - Masson
  
- James, J. I. P.
  - 1970 The etiology of scoliosis
    - Journal of Bone and Joint Surgery 52 B , 410
  
- James, J. I. P.
  - 1973 The etiology of idiopathic scoliosis
    - Israel Journal of Medical Sciences 9 , 705
  
- Keiichi Funatsu
  - 1980 Familial incidence in idiopathic scoliosis
    - The Journal of the Japanese Orthopaedic Association 54 , 115

- Langenskiöld, A. and Michelsson, J. E.
  - 1961 Experimental progressive scoliosis in the rabbit
    - Journal of Bone and Joint Surgery 43 B , 116
  
- Levitan and Montagu
  - 1971 Textbook of human genetics
    - Oxford University Press
  
- Li, C. C.
  - 1969 Genética humana
    - Ed. Omega
  
- López Naval, M. y Prevosti, A.
  - 1980 Herencia de la adherencia del lóbulo de las orejas, la habilidad para doblar longitudinalmente la lengua y para mover las orejas
    - Genét. Ibér. 32 - 33 (1979-1980), 1
  
- Mac Ewen, G. D. and Cowell, H. R.
  - 1970 Familial incidence of idiopathic scoliosis and its implications in patient treatment
    - Journal of Bone and Joint Surgery 52 A I , 405
  
- Mac Ewen, G. D.
  - 1973 The familial incidence of idiopathic scoliosis
    - Israel Journal of Medical Sciences 9 I , 711

- Mc Kinley, L. M. and Leatherman, K. D.  
1978 Idiopathic and Congenital scoliosis in twins  
- Spine 3 , 227
  
- Morton  
1959 Genetic test under incomplete ascertainment  
- Amer. J. Hum. Genet. 11 , 1
  
- Motulsky, Carter, Emery  
1974 Genetic counseling °  
- MSS Information Corporation N. Y.
  
- Neugebauer, H.  
1973 Combined brace and hormone therapy of idiopathic scoliosis  
- Journal of Bone and Joint Surgery 55 A , 439
  
- Nordwall, A.  
1973 Mechanical properties of collagenous structures in patients with scoliosis  
- Acta Orthop. Scand. 44 , 101
  
- Pons, J.  
1960 La capacidad gustativa para la feniltiocarbamida en una serie de 181 pares de hermanos. Confirmación de la hipótesis de herencia monómera autosómica  
- Genét. Ibér. XII, 173 - 186

- Riseborough, E. J. and Wynne - Davies, R.  
 1973 A genetic survey of idiopathic scoliosis in  
 Boston, Massashusetts  
 - Journal of Bone and Joint Surgery 55 A II, 974
  
- Robin, G. C. and Cohen T.  
 1975 Familial scoliosis, a clinical report  
 - Journal of Bone and Joint Surgery 57 B , 146
  
- Rogala, Drummond, Gurr  
 1978 Scoliosis: Incidence and Natural History  
 - Journal of Bone and Joint Surgery 60 A I , 173
  
- Skogland, L. B. and Miller J. A. A.  
 1982 Spinal dimensions in idiopathic scoliosis  
 - Orthopaedic Transactions Vol. 6 N° 1 pag. 7  
 ( Spring 1982 )
  
- Smith, C. A. B.  
 1959 A note on the effects of method of ascertainment  
 on segregation ratios  
 - Annals of Human Genetics 23 , 311
  
- Smyrnis, Valavanis, Alexopoulos, Siderakis, Giannestras  
 1979 School screening for scoliosis in Athens  
 - Journal of Bone and Joint Surgery 61 B , 215

- Steinberg
  - 1959 Methodology in human genetics
    - Amer. J. Hum. Genet. 11 , 315
  
- Stern
  - 1979 Genética humana
    - Ed. Alhambra
  
- Sutton
  - 1974 An introduction to human genetics
    - Rinehart and Winston. Second Edition
  
- Vercauteren y Rogge
  - 1972 Scoliose idiopathique de jumeaux univitellins
    - Acta Orthopaedica Belgica 38 , 412
  
- Whittinghill, M.
  - 1965 Human genetics and its foundations
    - Reinhold Publishing Corporation N. Y.
  
- Willner, S.
  - 1973 A study of the growth pattern in idiopathic structural scoliosis
    - Acta Orthop. Scand. 44 , 100
  
- Willner, Nilsson, Bergstrand
  - 1974 Studies of growth hormone in girls with idiopathic structural scoliosis
    - Acta Orthop. Scand. 45 , 982

- Willner, S.  
1975 A study of height, weight and menarche in girls  
with idiopathic scoliosis  
- Acta Orthop. Scand. 46 , 71
- Wynne - Davies, R.  
1968 Familial ( idiopathic ) scoliosis  
- Journal of Bone and Joint Surgery 50 B , 24
- Wynne - Davies, R.  
1973 Genetic aspects of idiopathic scoliosis  
- Develop. Med. Child. Neurol. 15 , 809
- Young, M. H. and Blair, H. A. F.  
1973 Oestrogen excretion in adolescent idiopathic  
scoliosis  
- Journal of Bone and Joint Surgery 55 B , 428



APENDICE  
=====

A continuación se muestran los programas informáticos utilizados en la presente tesina. Estos son concretamente:

- PUBCOR PLIOPT
- SIB FORTRAN
- SIBSHIP FORTRAN

Todos ellos se han procesado en el ordenador del Laboratorio de Cálculo de la Universidad de Barcelona y quiero agradecer la ayuda prestada por su personal.



LABORATORI DE CALCUL  
 FILE: SIB FORTRAN AI  
 UNIVERSITAT DE BARCELONA

VM/SP CONVERSATIONAL MONITOR SYSTEM

PAGE 001

00000000000000000000

\*\*\*\*\* PROGRAMA PER FER EL FITXER DELS GERMANYS \*\*\*\*\*  
 DESVELLIX PER ORGANitzar L'US DEL PROGRAMA:  
 Y SIBSHIP FORTRAN A  
 CREA UN FITXER ON ELS REGISTRES CONTENEN:  
 - NUMERO DE LA FRATRIA ( 1 A 99 )  
 - NUMERO DE GERMANYS DE LA FRATRIA ( MAXIM 7 )  
 - SEXE: 0 FAMELLA  
 1 MASULL  
 - VALOR DEL CARACTER (ESCOLIOSIS):  
 0 ESCOLIOSIS  
 1 NORMAL

```

INTEGER GN(2), P(2,7),LLC,IMP,DIS,IVA
DO 10 I=1,1000
  READ (LLC,100,END=10) GN,P
  WRITE (DIS,IVA,100) GN,P
  IVA = 1
  CONTINUE
WRITE (IMP,300)
FORWARD (DIS,11,7(211))
STOP
END
  
```

10  
 100  
 300

SIB00010  
 SIB00020  
 SIB00030  
 SIB00040  
 SIB00050  
 SIB00060  
 SIB00070  
 SIB00080  
 SIB00090  
 SIB00100  
 SIB00110  
 SIB00120  
 SIB00130  
 SIB00140  
 SIB00150  
 SIB00160  
 SIB00170  
 SIB00180  
 SIB00190  
 SIB00200  
 SIB00210  
 SIB00220  
 SIB00230  
 SIB00240  
 SIB00250  
 SIB00260  
 SIB00270  
 SIB00280  
 SIB00290  
 SIB00300  
 SIB00310

LABORATORI DE CALCUL  
PLIUPIT DI

VM/SP CONVERSACIONAL MONITOR SYSTEM

PAGE 001

UNIVERSITAT DE BARCELONA

```

PUSCOK: PROC OPTIONS (MAIN);
/* % DEBUTICA DE LA ESCUELOS IDIOPATICA */
/* PROGRAMA PARA CORRELACIONAR LA PUEBIAJ DE LAS ESCUELOTICAS */
/* CON LA LEAD DEL DIAGNOSTICO CLINICO Y LOS PRIMEROS SINTOMAS */
/* DECLARACIONES
DEL (M(1),J(1)) BINARY FIXED;
DEL MAT(20,3) BINARY FLOAT;
DEL CORR EXTRY;
DEL (XBAR(3),S(3)) VAR;
DEL A(3) CORRELACIONAL CHAR (1);
/* % DECLARACIONES */
M=3;
N=20;
A(1) = LEAD DE MENARQUIA;
A(2) = LEAD DE DIAGNOSTICO MEDICO;
A(3) = LEAD DE PRIMEROS SINTOMAS;
/* % DECLARACIONES DE LA MATRIZ DE DAOS */
DO I=1 TO 20;
  DO J=1 TO 3;
    DEF LIST (MAT(I,J));
  END;
END;

/* % LLAMADA A LA ROTINA */
CALL CORR (M,N,I,XBAR,S,D,R,K,R,B);
PUT SKIP (3) UNIA (ERROR);
/* % IMPRESION DE RESULTADOS */
PUT SKIP (5) EDIT (LAS MEDIAS SON: A(1),XBAR(1),A(2),XBAR(2),A(3),
XBAR(3)),X(10),A(30),F(10,5));
PUT SKIP (5) EDIT (LAS DESVIACIONES TIPICAS SON: A(1),STD(1),A(2),
SD(2),A(3),STD(3)),X(10),A(30),F(10,5));
PUT PAGE;
DO I=1 TO 3;
  DO J=1 TO 3;
    PUT SKIP (3) EDIT (EL COEFICIENTE DE CORRELACION ENTRE: A(1),
A(1),A(J)),ES EL VALOR: A(13),A(126),A(28),
A(A(1)),F(7,5));
  END;
END;
END PUSCOK;
PROCESS;
QUIT; PROCEDURE;
END;

```

PUSCOK010  
PUSCOK020  
PUSCOK030  
PUSCOK040  
PUSCOK050  
PUSCOK060  
PUSCOK070  
PUSCOK080  
PUSCOK090  
PUSCOK100  
PUSCOK110  
PUSCOK120  
PUSCOK130  
PUSCOK140  
PUSCOK150  
PUSCOK160  
PUSCOK170  
PUSCOK180  
PUSCOK190  
PUSCOK200  
PUSCOK210  
PUSCOK220  
PUSCOK230  
PUSCOK240  
PUSCOK250  
PUSCOK260  
PUSCOK270  
PUSCOK280  
PUSCOK290  
PUSCOK300  
PUSCOK310  
PUSCOK320  
PUSCOK330  
PUSCOK340  
PUSCOK350  
PUSCOK360  
PUSCOK370  
PUSCOK380  
PUSCOK390  
PUSCOK400  
PUSCOK410  
PUSCOK420  
PUSCOK430  
PUSCOK440  
PUSCOK450

LABORATORI DE CALCUL  
 FILE: SIBSHIP FORTRAN '81  
 UNIVERSITAT DE BARCELONA

VM/SP CONVERSATIONAL MONITOR SYSTEM

PAGE 001

```

*** PROGRAMA SIBSHIP
( ES UNA VERSIO PARTICULAR DEL MAIN FORTRAN )
***** REFERENCIA DE L'ESCOLLIUS IDIOPATICA *****
QUATRE EL VALOR DE JI-QUADRAT SEGONS TOTES LES POSIQUES
PARELLES DE GERMANS I SEGONS LES SEGUENTS HIPOTESIS:
CARACTER NO HEREDABLE
HEREDABILIA MENOLLIANA
LITIGAT AL SEXE
INFLUIT PEL SEXE

PRECISA LES SUBRUTINES
HIP1 (HIPOTESIS)
HIP2 (HIPOTESIS) 4 1 3)
HIP3 (HIPOTESIS) 4 1 5)
HIP4 (HIPOTESIS) 4 1 7)
LIMAC (INCLUEIX EL LIXTE DEL NOM DEL CARACTER SEGONS EL
NUMERO)
FENOT (RETORNA EL TEXTE DEL FENOTIP I O U LI DEL CARACTER
SEGONS EL NUMERO)
ECRINE (IMPRIMEIX EL RESULTAT DE LES SET HIPOTESIS)

VARIABLES UTILITZADES
GRUP COMMON/UNI/
LCC UNITAT LOGICA DE LA LECTURA
LDC UNITAT LOGICA DEL DISC
LAP UNITAT LOGICA DE LA IMPRESSORA
GRUP COMMON/ACUM/ MATRIU ON ES MAGATZEMEN EL NOMBRE DE PARELLES
DE GERMANS OBSERVADES CARACTER (ESCOLLIUS)
000(1,4,4) PRIMERA DIMENSIO PARELLES DE FENOTIPS
1 00
2 01
3 10
7 11
TERCERA DIMENSIO PARELLES DE SEXES
00
1 01
2 10
3 11
4 11
ACG(1,2,2) MATRIU ON S'ACUMULEN ELS INDIVIDUOS
PRIMERA DIMENSIO (CARACTER)
SEGONA DIMENSIO (FENOTIP)
1 0 ESCOLLIUS IDIOPATICA
0 ESCOLLIUS
1 NORMAL
TERCERA DIMENSIO (SEXE)
0 FEMELLA
1 MASCLE
GT TOTAL DE PARELLES DE GERMANS
YIN TOTAL D'INDIVIDUOS
INF TOTAL DE FEMELLES

```

S 1 300010  
 S 1 300020  
 S 1 300030  
 S 1 300040  
 S 1 300050  
 S 1 300060  
 S 1 300070  
 S 1 300080  
 S 1 300090  
 S 1 300100  
 S 1 300110  
 S 1 300120  
 S 1 300130  
 S 1 300140  
 S 1 300150  
 S 1 300160  
 S 1 300170  
 S 1 300180  
 S 1 300190  
 S 1 300200  
 S 1 300210  
 S 1 300220  
 S 1 300230  
 S 1 300240  
 S 1 300250  
 S 1 300260  
 S 1 300270  
 S 1 300280  
 S 1 300290  
 S 1 300300  
 S 1 300310  
 S 1 300320  
 S 1 300330  
 S 1 300340  
 S 1 300350  
 S 1 300360  
 S 1 300370  
 S 1 300380  
 S 1 300390  
 S 1 300400  
 S 1 300410  
 S 1 300420  
 S 1 300430  
 S 1 300440  
 S 1 300450  
 S 1 300460  
 S 1 300470  
 S 1 300480  
 S 1 300490  
 S 1 300500  
 S 1 300510  
 S 1 300520  
 S 1 300530  
 S 1 300540  
 S 1 300550

| GROUP  | ADJON / VAL  | VECTOR AUXILIAR ON ES VAN MAGATZEMAN ELS VALORS OBSERVATS SEGONS CADA HIPOTESI | VD(4)  | VALORS OBSERVATS SEGONS CADA HIPOTESI | VE(4)  | VALORS OBSERVATS SEGONS CADA HIPOTESI |
|--------|--|--|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|
| GR(12) | VECTOR AUXILIAR ON ES VAN MAGATZEMAN ELS VALORS OBSERVATS SEGONS CADA HIPOTESI                                     | VE(12)   | VECTOR AUXILIAR ON ES VAN MAGATZEMAN ELS VALORS OBSERVATS SEGONS CADA HIPOTESI                                     | VE(12)                                | VECTOR AUXILIAR ON ES VAN MAGATZEMAN ELS VALORS OBSERVATS SEGONS CADA HIPOTESI                                     | VE(12)                                |
|        | PARABELLA EN U, INDEIX UTILITZAT PELS FENOTIPS I PELS SEXES)   | UU   | PARABELLA EN U, INDEIX UTILITZAT PELS FENOTIPS I PELS SEXES)   | UU                                    | PARABELLA EN U, INDEIX UTILITZAT PELS FENOTIPS I PELS SEXES)   | UU                                    |
|        |  | 01   |  | 01                                    |  | 01                                    |
|        |  | 02   |  | 02                                    |  | 02                                    |
|        |  | 03   |  | 03                                    |  | 03                                    |
|        |  | 04   |  | 04                                    |  | 04                                    |
|        |  | 05   |  | 05                                    |  | 05                                    |
|        |  | 06   |  | 06                                    |  | 06                                    |
|        |  | 07   |  | 07                                    |  | 07                                    |
|        |  | 08   |  | 08                                    |  | 08                                    |
|        |  | 09   |  | 09                                    |  | 09                                    |
|        |  | 10   |  | 10                                    |  | 10                                    |
|        |  | 11   |  | 11                                    |  | 11                                    |
|        |  | 12   |  | 12                                    |  | 12                                    |
| GR(2)  | DADES GENERALS DEL REGISTRE DEL DISC DEL FILIXER 'FT03F001'  |  | DADES GENERALS DEL REGISTRE DEL DISC DEL FILIXER 'FT03F001'  |                                       | DADES GENERALS DEL REGISTRE DEL DISC DEL FILIXER 'FT03F001'  |                                       |
| P(2,7) | MARIU ON ES MAGATZEMEN LES DADES DELS GERMANS (7 COM A MAXIM) DE CADA FRATRIA SEGONS EL REGISTRE DEL DISC DIMENSIO |  | MARIU ON ES MAGATZEMEN LES DADES DELS GERMANS (7 COM A MAXIM) DE CADA FRATRIA SEGONS EL REGISTRE DEL DISC DIMENSIO |                                       | MARIU ON ES MAGATZEMEN LES DADES DELS GERMANS (7 COM A MAXIM) DE CADA FRATRIA SEGONS EL REGISTRE DEL DISC DIMENSIO |                                       |
|        |  | 1  |  | 1                                     |  | 1                                     |
|        |  | 2  |  | 2                                     |  | 2                                     |
|        |  | 3  |  | 3                                     |  | 3                                     |
|        |  | 4  |  | 4                                     |  | 4                                     |
|        |  | 5  |  | 5                                     |  | 5                                     |
|        |  | 6  |  | 6                                     |  | 6                                     |
|        |  | 7  |  | 7                                     |  | 7                                     |
|        |  | 8  |  | 8                                     |  | 8                                     |
|        |  | 9  |  | 9                                     |  | 9                                     |
|        |  | 10   |  | 10                                    |  | 10                                    |
|        |  | 11   |  | 11                                    |  | 11                                    |
|        |  | 12   |  | 12                                    |  | 12                                    |
|        |  | 13   |  | 13                                    |  | 13                                    |
|        |  | 14   |  | 14                                    |  | 14                                    |
|        |  | 15   |  | 15                                    |  | 15                                    |
|        |  | 16   |  | 16                                    |  | 16                                    |
|        |  | 17   |  | 17                                    |  | 17                                    |
|        |  | 18   |  | 18                                    |  | 18                                    |
|        |  | 19   |  | 19                                    |  | 19                                    |
|        |  | 20   |  | 20                                    |  | 20                                    |
|        |  | 21   |  | 21                                    |  | 21                                    |
|        |  | 22   |  | 22                                    |  | 22                                    |
|        |  | 23   |  | 23                                    |  | 23                                    |
|        |  | 24   |  | 24                                    |  | 24                                    |
|        |  | 25   |  | 25                                    |  | 25                                    |
|        |  | 26   |  | 26                                    |  | 26                                    |
|        |  | 27   |  | 27                                    |  | 27                                    |
|        |  | 28   |  | 28                                    |  | 28                                    |
|        |  | 29   |  | 29                                    |  | 29                                    |
|        |  | 30   |  | 30                                    |  | 30                                    |
|        |  | 31   |  | 31                                    |  | 31                                    |
|        |  | 32   |  | 32                                    |  | 32                                    |
|        |  | 33   |  | 33                                    |  | 33                                    |
|        |  | 34   |  | 34                                    |  | 34                                    |
|        |  | 35   |  | 35                                    |  | 35                                    |
|        |  | 36   |  | 36                                    |  | 36                                    |
|        |  | 37   |  | 37                                    |  | 37                                    |
|        |  | 38   |  | 38                                    |  | 38                                    |
|        |  | 39   |  | 39                                    |  | 39                                    |
|        |  | 40   |  | 40                                    |  | 40                                    |
|        |  | 41   |  | 41                                    |  | 41                                    |
|        |  | 42   |  | 42                                    |  | 42                                    |
|        |  | 43   |  | 43                                    |  | 43                                    |
|        |  | 44   |  | 44                                    |  | 44                                    |
|        |  | 45   |  | 45                                    |  | 45                                    |
|        |  | 46   |  | 46                                    |  | 46                                    |
|        |  | 47   |  | 47                                    |  | 47                                    |
|        |  | 48   |  | 48                                    |  | 48                                    |
|        |  | 49   |  | 49                                    |  | 49                                    |
|        |  | 50   |  | 50                                    |  | 50                                    |
|        |  | 51   |  | 51                                    |  | 51                                    |
|        |  | 52   |  | 52                                    |  | 52                                    |
|        |  | 53   |  | 53                                    |  | 53                                    |
|        |  | 54   |  | 54                                    |  | 54                                    |
|        |  | 55   |  | 55                                    |  | 55                                    |
|        |  | 56   |  | 56                                    |  | 56                                    |
|        |  | 57   |  | 57                                    |  | 57                                    |
|        |  | 58   |  | 58                                    |  | 58                                    |
|        |  | 59   |  | 59                                    |  | 59                                    |
|        |  | 60   |  | 60                                    |  | 60                                    |
|        |  | 61   |  | 61                                    |  | 61                                    |
|        |  | 62   |  | 62                                    |  | 62                                    |
|        |  | 63   |  | 63                                    |  | 63                                    |
|        |  | 64   |  | 64                                    |  | 64                                    |
|        |  | 65   |  | 65                                    |  | 65                                    |
|        |  | 66   |  | 66                                    |  | 66                                    |
|        |  | 67   |  | 67                                    |  | 67                                    |
|        |  | 68   |  | 68                                    |  | 68                                    |
|        |  | 69   |  | 69                                    |  | 69                                    |
|        |  | 70   |  | 70                                    |  | 70                                    |
|        |  | 71   |  | 71                                    |  | 71                                    |
|        |  | 72   |  | 72                                    |  | 72                                    |
|        |  | 73   |  | 73                                    |  | 73                                    |
|        |  | 74   |  | 74                                    |  | 74                                    |
|        |  | 75   |  | 75                                    |  | 75                                    |
|        |  | 76   |  | 76                                    |  | 76                                    |
|        |  | 77   |  | 77                                    |  | 77                                    |
|        |  | 78   |  | 78                                    |  | 78                                    |
|        |  | 79   |  | 79                                    |  | 79                                    |
|        |  | 80   |  | 80                                    |  | 80                                    |
|        |  | 81   |  | 81                                    |  | 81                                    |
|        |  | 82   |  | 82                                    |  | 82                                    |
|        |  | 83   |  | 83                                    |  | 83                                    |
|        |  | 84   |  | 84                                    |  | 84                                    |
|        |  | 85   |  | 85                                    |  | 85                                    |
|        |  | 86   |  | 86                                    |  | 86                                    |
|        |  | 87   |  | 87                                    |  | 87                                    |
|        |  | 88   |  | 88                                    |  | 88                                    |
|        |  | 89   |  | 89                                    |  | 89                                    |
|        |  | 90   |  | 90                                    |  | 90                                    |
|        |  | 91   |  | 91                                    |  | 91                                    |
|        |  | 92   |  | 92                                    |  | 92                                    |
|        |  | 93   |  | 93                                    |  | 93                                    |
|        |  | 94   |  | 94                                    |  | 94                                    |
|        |  | 95   |  | 95                                    |  | 95                                    |
|        |  | 96   |  | 96                                    |  | 96                                    |
|        |  | 97   |  | 97                                    |  | 97                                    |
|        |  | 98   |  | 98                                    |  | 98                                    |
|        |  | 99   |  | 99                                    |  | 99                                    |
|        |  | 100  |  | 100                                   |  | 100                                   |

COMMON /ACOM/ 000,ACG,GT,ITN,ITF /VAL/ VO(4),VE(4)  
 INTEGER ACG(1,2,2), 2), 000(1,4,4), 1K(12),  
 INTEGER PER, DIS  
 GR(12), M(2,7), M(6)  
 REAL VAL(0), K(17), R(17), KF2(9), GC(4,9), SP(4,9)  
 DATA TR /1,2,0,0,0,0,0,0,0,0,0,3,47, ITP /59/, IVA /1/  
 END

```

PER=2
IAP=0
D15=9
DEFINE FILE 3 (69,72,E,IVA)
IIV=200
IIP=103
J1=0
DO 6 J=1,1
DO 7 K=1,2
DO 4 J=1,2
ACG(J,K)=0
CONTINUE
DO 6 J=1,4
DO 8 K=1,4
DO 9 J,K)=0
CONTINUE

C *** LECTURA I MAGATZEGAMENT DE LES DADES DELS BERNANS
1 RECO (0,13 IVA,200) SHIP
  1=SH(1)
  DO 10 I=1,11
    DO 13 J=1,1
      ACG(J,P(J,I)+1)=ACG(J,P(J,I)+1)+1
    CONTINUE
  10 CONTINUE

C *** FORMACIO I MAGATZEGAMENT DE LES PARELLES
30 N=2
DO 20 I=M,11
  DO 20 J=1,1
    GOO(J,TR(P(J+1,M-1)*10+P(J+1,I)+1),TR(P(I,M-1)*10+P(I,I)+1))=
    -GOO(J,TR(P(J+1,M-1)*10+P(J+1,I)+1),TR(P(I,M-1)*10+P(I,I)+1))+1
  20 CONTINUE
  CONTINUE
  40 M=M+1
  IF (M.LE. 11) GO TO 30
  IF (IVA.LE. IIP) GO TO 1

C *** IMPRESSIO DELS TOTALS SEGONS CARACTERS, FENOTIPS I SEXES
WRITE (IMP,100)
J=1
M(1)=ACG(J,1,1)
VM(1)=FLOAT(M(1))*100./FLOAT(ITN)
M(2)=ACG(J,1,2)
VM(2)=FLOAT(M(2))*100./FLOAT(ITN)
M(3)=M(1)+M(2)
VM(3)=FLOAT(M(3))*100./FLOAT(ITN)
M(4)=ACG(J,2,1)
VM(4)=FLOAT(M(4))*100./FLOAT(ITN)
M(5)=ACG(J,2,2)
VM(5)=FLOAT(M(5))*100./FLOAT(ITN)
M(6)=M(4)+M(5)
VM(6)=FLOAT(M(6))*100./FLOAT(ITN)
CALL CARAC (J,K)
CALL PEROT (J,K)

```

S 1 301110  
 S 1 301120  
 S 1 301130  
 S 1 301140  
 S 1 301150  
 S 1 301160  
 S 1 301170  
 S 1 301180  
 S 1 301190  
 S 1 301200  
 S 1 301210  
 S 1 301220  
 S 1 301230  
 S 1 301240  
 S 1 301250  
 S 1 301260  
 S 1 301270  
 S 1 301280  
 S 1 301290  
 S 1 301300  
 S 1 301310  
 S 1 301320  
 S 1 301330  
 S 1 301340  
 S 1 301350  
 S 1 301360  
 S 1 301370  
 S 1 301380  
 S 1 301390  
 S 1 301400  
 S 1 301410  
 S 1 301420  
 S 1 301430  
 S 1 301440  
 S 1 301450  
 S 1 301460  
 S 1 301470  
 S 1 301480  
 S 1 301490  
 S 1 301500  
 S 1 301510  
 S 1 301520  
 S 1 301530  
 S 1 301540  
 S 1 301550  
 S 1 301560  
 S 1 301570  
 S 1 301580  
 S 1 301590  
 S 1 301600  
 S 1 301610  
 S 1 301620  
 S 1 301630  
 S 1 301640  
 S 1 301650



```

10 CONTINUE.
C *** DETERMINACIO DELS VALORS ESPERATS
  A=FLOAT(ACG(N,1))+ACG(N,1,2))/FLOAT(ITN)
  VE(1)=G1/A/A
  VE(2)=G1/A/A*(1.-A)
  VE(3)=V1(2)
  VE(4)=G1/A*(1.-A)*(1.-A)
  CALL J12 (4,X2,NGL)
  RETURN
END
SUBROUTINE HIP2 (N,Q,X2,NGL)
C *** PROVA LA SEGONA HIPOTESI : HERENCIA MENDELIANA
  FENOTIP O RECESSI O
  PARÀMETRES UTILITZATS
  N : LLENGUA: CARACTER A TRACTAR (ESCLUSIUS)
  Q : SORTIDA: FREQUENCIA GENICA DEL GEN RECESSIU
  X2 : SORTIDA: VALOR DEL XI-CUADRAT.
  NGL : SORTIDA: RUMPRE DE GRAUS DE LLIBERTAT
  SUBRUTINES UTILITZADES
  J12 (CALCULA EL XI-CUADRAT)
  COMMON /ACM/ GGG(1,4,4); ACG(1,2,2); GI, ITN, ITF
  COMMON /VAL/ VU(4); VE(4)
  INTEGER GGG, ACG
C *** DETERMINACIO DELS VALORS OUSERVATS
  DO 10 I=1,4
  VU(I)=0
  DO 10 J=1,4
  VU(I)=VU(I)+FLOAT(GGG(N,I,J))
10 CONTINUE
C *** DETERMINACIO DELS VALORS ESPERATS
  Q2=FLOAT(ACG(N,1,1)+ACG(N,1,2))/FLOAT(ITN)
  M1=0
  M2=-1
  Q=SQRT(Q2)
  VE(M1-M2+1)=GI*Q2*(1.+Q)*(1.+Q)/4.
  VE(2)=GI*Q2*(1.-Q)*(3.+Q)/4.
  VE(3)=VE(2)
  VE(M1-M2+4)=QI*(1.-Q)*(4.+4.*Q-3.*Q2-Q2*Q)/4.
  CALL J12 (4,X2,NGL)
  RETURN
C *** ENRY HIP3 (N,Q,X2,NGL)
  *** PROVA LA TERCERA HIPOTESI : HERENCIA MENDELIANA
  FENOTIP I RECESSIU
  Q2=FLOAT(ACG(N,2,1)+ACG(N,2,2))/FLOAT(ITN)
  M1=0
  M2=1

```

SIB02210  
 SIB02220  
 SIB02230  
 SIB02240  
 SIB02250  
 SIB02260  
 SIB02270  
 SIB02280  
 SIB02290  
 SIB02300  
 SIB02310  
 SIB02320  
 SIB02330  
 SIB02340  
 SIB02350  
 SIB02360  
 SIB02370  
 SIB02380  
 SIB02390  
 SIB02400  
 SIB02410  
 SIB02420  
 SIB02430  
 SIB02440  
 SIB02450  
 SIB02460  
 SIB02470  
 SIB02480  
 SIB02490  
 SIB02500  
 SIB02510  
 SIB02520  
 SIB02530  
 SIB02540  
 SIB02550  
 SIB02560  
 SIB02570  
 SIB02580  
 SIB02590  
 SIB02600  
 SIB02610  
 SIB02620  
 SIB02630  
 SIB02640  
 SIB02650  
 SIB02660  
 SIB02670  
 SIB02680  
 SIB02690  
 SIB02700  
 SIB02710  
 SIB02720  
 SIB02730  
 SIB02740  
 SIB02750

LABORATORI DE CALCUL  
 FILE: SIOSTIP FORKAN 41  
 UNIVERSITAT DE BARCELONA

VMYSP CONVERSACIONAL MONITOR SYSTEM

PAGE 006

```

DO I1 I=1,4
VE(I)=0.
DO I1 I=1,4
VU(I)=VC(I)+FLOAT(COU(N,I,J))
I1 CONTINUE
ENJ 16 20
SUBROUTINE HIP4 (N,Q,X2,NGL)
*** PRUVA LA QUARTA HIPOTESI : LLIGAT AL SEXE
FENOTIP O RECESSIU

PARAMETRES UTILITZATS
N ENTORADA: CARACTER A TRASTAR (ESCULIOSIS)
Q SUBRUTA: FRECUENCIA GENICA DEL GEN RECESSIU
X2 SUBRUTA: VALOR DEL XI-CUADRAT
NGL SUBRUTA: NOMBRE DE GRANS DE LLIBERTAT

SUBROUTINES UTILITZADES
JIZ (CALCULA EL XI-CUADRAT)

SUBRUTINA /NOMBRA GFC(I,4,4); AC(I,2,2); GI, ITN, IIF
YU(NOMBRA /VAL/ VU(N); VE(4)
INTEGER COU; ACC

C *** OBTENCIO DELS VALORS OBSERVATS
DO I1 I=1,4
VU(I)=0.
DO I1 I=1,4
VU(I)=VC(I)+FLOAT(COU(N,I,J))
I1 CONTINUE

C *** OBTENCIO DELS VALORS ESPERATS
L=1
M1=0
M2=-1
20 J=(JERT(FLOAT(ACG(N,L,1))/FLOAT(ITN))*FLOAT(ITF) +
-FLOAT(ACG(N,L,2)))/FLOAT(ITN)
Q2=VU(I)
VE(M1-M2*1)=GT*Q*(Q2+13.*Q+2.)/16.
VE(2)=G1*Q*(1.-Q)*(5.*Q+3.)/16.
VE(3)=VE(2)
VE(M1-M2*4)=GT*(1.-Q)*(10.+2.*Q-9.*Q2)/16.
CALL JIZ ( 4,X2,NGL)
RETURN

C ENTRY HIP5 (N,Q,X2,NGL)
*** PRUVA LA CINQUENA HIPOTESI : LLIGAT AL SEXE
FENOTIP I RECESSIU

L=2
M1=0
M2=1
DO I1 I=1,4
VU(I)=0.

```

S1802770  
 S1802780  
 S1802790  
 S1802800  
 S1802810  
 S1802820  
 S1802830  
 S1802840  
 S1802850  
 S1802860  
 S1802870  
 S1802880  
 S1802890  
 S1802900  
 S1802910  
 S1802920  
 S1802930  
 S1802940  
 S1802950  
 S1802960  
 S1802970  
 S1802980  
 S1802990  
 S1803000  
 S1803010  
 S1803020  
 S1803030  
 S1803040  
 S1803050  
 S1803060  
 S1803070  
 S1803080  
 S1803090  
 S1803100  
 S1803110  
 S1803120  
 S1803130  
 S1803140  
 S1803150  
 S1803160  
 S1803170  
 S1803180  
 S1803190  
 S1803200  
 S1803210  
 S1803220  
 S1803230  
 S1803240  
 S1803250  
 S1803260  
 S1803270  
 S1803280  
 S1803290  
 S1803300



LABORATORI DE CALCUL  
 FILE: SIMSHIP FORTMAN AI  
 UNIVERSITAT DE BARCELONA

VM/SP CONVERSATIONAL MONITOR SYSTEM

PAGE 007

```

00 11 J=1,4
01 Q=(SQRT(FLOAT(ACC(N,1,LJ)))/FLOAT(ITX)))*FLOAT(ITX) +
11 CONTINUE
02 I=1,20
03 ROUTINE HIP6 (N,Q,X2,NGL)
04 ** PROVA LA SETENA HIPOTESI : INFLUENCIAT PEL SEXE
05 ** FENOTIP 0 RECESIU
06
07
08
09
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99

```

ITX=ITN-ITF  
 J=1,4

LABORATORI DE CALCUL  
 FILE: SIOSSIP FORTRAN AI  
 UNIVERSITAT DE BARCELONA

VM/SP CONVERSATIONAL MONITOR SYSTEM

PAGE 003

```

VO(I)=0
DO 10 I=1,4
  VO(I)=VO(I)+FLOAT(COO(N,I,J))
10 CONTINUE
END

SUBROUTINE J12 (I1,X2,NGL)
*** DETECCIO DEL VALOR JI-CUADRAT I
DELS GRANS DE LLIBERTAT

PARA LETRES UTILITZATS
IF (CONTINGA. IOP) PELS VECTORS VO I VE
X2 CONTINGA. VALOR DEL JI-CUADRAT
DEL SUBRUTINA. ROTOR DE GRANS DE LLIBERTAT

COMMON /VAL/ VO(4), VE(4)
NGL=1-3
X2=0.
VO(2)=VO(2)+VO(3)
VO(3)=VO(3)
VE(2)=VE(2)+VE(3)
VE(3)=VE(3)
DO 10 I=1,3
  X2=X2+(VO(I)-VE(I))**2/VE(I)
10 CONTINUE
RETURN
END

SUBROUTINE IEXIES
*** RETORNA ELS TEXTES DELS NOMS DELS CARACTERS I
DELS DOS FENOTIPS
DE JUES ENTRADES : CARAC I FENOT

DIMENSION R(17), RF(9), AN(7,1), AI(9,1), AO(9,1)
DATA AN /
- / I E S C O L , ' I O S I ' , ' S I U ' , ' I O P A ' , ' T I C A ' , '
DATA AI /
- / I E S C O L , ' I O S I ' , ' S I U ' , ' I O P A ' , ' T I C A ' , '
DATA AO /
- / I E S C O L , ' I O S I ' , ' S I U ' , ' I O P A ' , ' T I C A ' , '
DATA RF /
- / I E S C O L , ' I O S I ' , ' S I U ' , ' I O P A ' , ' T I C A ' , '
DATA R /
- / I E S C O L , ' I O S I ' , ' S I U ' , ' I O P A ' , ' T I C A ' , '
DO 10 I=1,7
  RN(I)=AN(I,IN)
10 CONTINUE
RETURN

*** ENRY CARAC (IN,RN)
*** OSTENCIO DEL TEXTE DEL NOM DEL CARACTER

DO 10 I=1,7
  RN(I)=AN(I,IN)
10 CONTINUE

*** ENRY FENOT (K,IO,RF)
*** OSTENCIO DEL TEXTE DEL FENOTIP

IF (N) 20,20,30
  
```

S 1303860  
 S 1303870  
 S 1303880  
 S 1303890  
 S 1303900  
 S 1303910  
 S 1303920  
 S 1303930  
 S 1303940  
 S 1303950  
 S 1303960  
 S 1303970  
 S 1303980  
 S 1303990  
 S 1304000  
 S 1304010  
 S 1304020  
 S 1304030  
 S 1304040  
 S 1304050  
 S 1304060  
 S 1304070  
 S 1304080  
 S 1304090  
 S 1304100  
 S 1304110  
 S 1304120  
 S 1304130  
 S 1304140  
 S 1304150  
 S 1304160  
 S 1304170  
 S 1304180  
 S 1304190  
 S 1304200  
 S 1304210  
 S 1304220  
 S 1304230  
 S 1304240  
 S 1304250  
 S 1304260  
 S 1304270  
 S 1304280  
 S 1304290  
 S 1304300  
 S 1304310  
 S 1304320  
 S 1304330  
 S 1304340  
 S 1304350  
 S 1304360  
 S 1304370  
 S 1304380  
 S 1304390  
 S 1304400



LABORATORI DE CALCUL  
 FILE: SUBSHIP FURKAN AI  
 UNIVERSITAT DE BARCELONA

VM/SP CONVERSATIONAL MONITOR SYSTEM

```

- XF /'EN ', 'FEME', 'LLES' / ,
  IP /1/
  GO TO (10,20,30,20,30,20,30,20),L
C ** IMPRESSIO DELS RESULTATS DE LA HIPOTESI 1
  10 CALL FENUT (0,N,RF)
  CALL FENUT (1,N,RF)
  I(1)=FLOA1(ACC(N,1,1)+ACC(N,1,2))/FLOA1(ITN)
  I(2)=1-I(1)
  IP=IP+1
  WRITE (IMP,100) N, IP, RN
  DO 12 I=1,4
  JT(I)=0
  JT(I)=0
  DO 12 J=1,4
  JT(I)=JT(I)+500(N,I,J)
  KI(I)=KI(I)+600(N,I,J)
  12 CONTINUE
  WRITE (IMP,150) (500(N,I,J),J=1,4),JT(I),RF,
  (600(N,I,J),J=1,4),JI(I),I(1),
  (500(M,4,J),J=1,4),JI(4),I(2),
  KI,I
- CALL PAR (N,50,GP)
  WRITE (IMP,200) (GG(I,J),J=1,9),VO(I),VE(I),I=1,
  3 ,X2,NGL
- RETURN
C ** IMPRESSIO DELS RESULTATS DE LES HIPOTESIS 2: 4 I 6
  20 CALL FENUT (0,N,RF)
  IP=IP+1
  WRITE (IMP,300) N,IP,RN
  21 CALL PAR (N,50,GP)
  IF (L.GE.6) GO TO 27
  DO 24 I=1,3
  XX(I)=XS(I)
  24 CONTINUE
  DO 25 I=1,3
  XX(I)=XF(I)
  25 CONTINUE
  28 WRITE (IMP,400) L,(XL(I,L(2),I=1,5),RF,XX,
  (GG(I,J),J=1,9),VO(I),VE(I),
  I=1,3),X2,NGL
- RETURN
C ** IMPRESSIO DELS RESULTATS DE LES HIPOTESIS 3, 5 I 7
  30 CALL FENUT (1,N,RF)
  GO IJ 21
C ** IMPRESSIO DELS RESULTATS DE LA TAULA DE CONTINGENCIA
  I DELS PARAMETRES D'ASSOCIACIO
  80 CALL FENUT (0,N,RF)
  CALL FENUT (1,N,RF)
  IP=IP+1

```



LABORATORI DE CALCUL  
FILE: SIBSHIP FUKIRAN A1  
UNIVERSITAT DE BARCELONA

GG(2,1)=KF1(1)  
GG(3,1)=KF2(1)  
GG(4,1)=KF1(1)  
GG(1,1)=KF1(1)  
GG(2,1)=KF2(1)  
GG(3,1)=KF2(1)  
GG(4,1)=KF2(1)  
10 CONTINUE  
RETURN  
END

VM/SP CONVERSATIONAL MONITOR SYSTEM

PAGE 012

11806060  
11806070  
11806080  
11806090  
11806100  
11806110  
11806120  
11806130  
11806140  
11806150

VOCALES

UNIVERSIDAD DE BARCELONA

Biologia ante el ambiente urbano  
de 19...  
PRESIDENTE

