

Las probabilidades en las Ciencias de la Salud (I)

Eliseo Martínez Herrera

Diciembre del 2015

1 El cara y sello, el nacimiento.

Afortunadamente el quehacer cultural de nuestro país, enseña a temprana edad, a nuestros niños y niñas, que el cara y sello se reparte en un 50% para cada lado en el lanzamiento de una moneda. Y lo mismo ocurre con el lanzamiento de un dado, la probabilidad de obtener un determinado valor del dado casi siempre la respuesta es "uno sobre seis". La naturaleza gusta de jugar con la moneda y los dados a pesar del texto de una carta que escribió Einstein: "Dios no juega a los dados", refiriéndose que, en ese entonces y mientras tanto, en la Mecánica Cuántica se tenía que aceptar la Teoría de las Probabilidades para sus cálculos y explicaciones, y la ciencia debía esperar un supuesto modelo matemático "mejor" para explicar lo pequinísimo del mundo. Se equivocaba el gran Einstein, el soporte matemático de toda la mecánica cuántica es precisamente la Teoría de las Probabilidades.

El sexo de una guagua (de un bebé en términos chilenos, por si hay estudiantes de otras latitudes) se puede considerar como el lanzamiento de una moneda. En efecto, la dinámica entregada por el cuadro de Punnett es como sigue:

	X	Y
X	XX	XY
X	XX	XY

Tabla 1

Hemos puesto en las filas los cromosomas maternos y en las columnas los cromosomas paternos. Cada resultante, dado en el interior del cuadro, tiene las

mismas opciones. Y puesto que son "cuatro resultados posibles" utilizamos el mismo criterio del lanzamiento del dado y podemos decir "uno de cuatro" y puesto que hay dos resultados para ser hombre (o mujer) sumamos ambas probabilidades y obtenemos "dos de cuatro", o sea un medio. Como lanzar una moneda al aire.

2 Charles Darwin y Thomas Malthus

Los modelos biomatemáticos para la genética son hermosos a causa de estos dos científicos británicos (ya vendrá otro, el reverendo Thomas Bayes)

La teoría de la evolución de Charles Darwin, y lo que de ella se deriva, se basa en tres principios fundamentales y un elemento articulador. Estos son:

- la variabilidad de las especies;
- la herencia genética de generación a generación;
- la selección natural en la que sobreviven los más aptos entre elementos de la especie;
- y el cuarto elemento articulador: todas las especies tratan de obtener los recursos, por lo general escaso, de la manera más óptima y eficiente. La "lucha por la vida".

Este elemento articulador, lo descubrió Darwin mediante la teoría de Thomas Malthus en que anuncia que los alimentos crecen en una progresión más lenta que el crecimiento exponencial de la población humana.

En esta lucha por la vida, algunos miembros de una especie sucumbirán, sin embargo si esta especie tiene una gran gama o variedad de elementos, la selección natural, entonces, actuará sobre una gran variabilidad de modo que la especie, colectivamente hablando, tendrá más opción. Es decir aquella especie que tiene más variabilidad, entendiendo esto como un conjunto de clases donde cada una de estas ha desarrollado un método eficiente de captación de recursos, la selección natural no tocará a los más eficientes. Entonces la selección natural, motivada por el principio malthusiano actúa sobre la variabilidad de las especies, siendo esto fundamental para la conservación de las especies, y aquellos que sobreviven dan como herencia sus adaptaciones de

eficiencia a la generación posterior, es decir los hijos heredarán las características genéticas de los sobrevivientes. Así actúa, de manera gruesa, la teoría de la evolución propuesta por Darwin.

*Aquellos individuos que dejan un número mayor de descendencia viable se consideran los más aptos. La **eficiencia biológica** de un individuo se mide por el número de descendientes fértiles después de varias generaciones. Con el tiempo, el éxito reproductor diferencial de los organismos individuales cambia los rasgos genéticos de la población. Este proceso es la **selección natural**.*¹

3 El cuadrado del binomio o la Ley de Hardy-Weinberg

Supongamos un gen² en un determinado locus tiene dos alelos, digamos A y B , cada uno con frecuencia p y $(1 - p)$, respectivamente. Estas frecuencias son las llamadas **frecuencias alélicas** (para ese locus del cromosoma). Si esto es así, entonces hay población homocigota, AA o BB , y población heterocigota AB , que son los genotipos en este locus. Pues bien las **frecuencias genotípicas** para esta población son p^2 para AA y $(1 - p)^2$ para BB , y la población heterocigota tendrá una frecuencia de $2p(1 - p)$. ¿Cómo se obtienen estos valores?

Coincidentemente estos valores obedecen al cuadrado del binomio, en efecto

$$1 = (p + q)^2 = p^2 + 2pq + q^2; \quad \text{con } p + q = 1$$

La primera igualdad $1 = (p + q)^2$ no es una perogrullada, aunque matemáticamente es correcta, sin embargo en la genética de poblaciones se está asegurando que la (i) población se aparee al azar; (ii) no hay mutación, esto es se mantienen los alelos A y B ; (iii) la población es grande de modo que los efectos de azar sobre la frecuencia génicas son insignificantes; (iv) no hay migración grande (de este modo no hay variación en las frecuencias alélicas de la población); (v) no hay selección natural. Si esto ocurre, entonces la expansión del cuadrado del binomio nos entrega las frecuencias genotípicas.

¹Robert Leo Smiyh, Thomas M. Smith. Ecología, 4ª Edición, Pearson Educación, S. A. Madrid 2001, p. 274.

²Entenderemos por gen en el sentido más amplio posible: que obedezca las leyes de Mendel, aún cuando no codifique proteína en su proceso.

Pues bien, si ocurre (i) hasta (v) se dice que entonces que los distintos genotipos se mantendrán en equilibrio, esto es la frecuencia genotípica será invariable en el tiempo. Sin embargo, en las poblaciones naturales la Ley de Hardy-Weinberg rara vez se cumple en toda su extensión. Aparecen mutaciones, otras veces los apareamientos no son al azar, los individuos se desplazan de una población a otra, y la selección natural siempre está actuando. Todas estas circunstancias contribuyen a que pueda haber cambios en las frecuencias alélicas y en consecuencia cambian las frecuencias genotípicas de una generación a la otra, y actúan como fuerzas evolutivas en una población. Pero por otro lado este "cuadrado del binomio" nos permite avizorar cambios génicos en la población, por esta razón la Ley de Hardy-Weinberg siempre es una distribución por la que hay que comparar nuestras observaciones en estadística genética (y así corregirlas).

4 El Sistema *ABO* en Antofagasta

El gen *ABO* ubicado en el brazo largo del cromosoma 9 conste de tres alelos independientes denominados: *A*, *B* y *O*. De modo que en el locus donde está ubicado este gen si seleccionamos una persona al azar e inspeccionamos este locus, y considerando las frecuencias alélicas siguientes: p , q y r para *A*, *B* y *O* respectivamente³, tendríamos el siguiente modelo probabilístico

$$(p + q + r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr$$

donde la expresión $(p+q+r)^2$ da cuenta de lo que ciertamente va a ocurrir en ese locus, esto es alguna combinación de dos alelos va a ocurrir, y la segunda expresión a la derecha, indica la frecuencia de las 9 posibilidades genotípicas a ocurrir (el factor 2 de los productos indica el intercambio en los cromosomas de las dos posibilidades heterocigotas). Ahora bien, el fenotipo *A* ocurrirá con probabilidad $p^2 + 2pr$; el fenotipo *B* ocurrirá con probabilidad $q^2 + 2qr$; el fenotipo *AB* ocurrirá con probabilidad $2pq$; y el fenotipo *O* ocurrirá con probabilidad r^2 .

De este modo, si en algún proceso de examen de fenotipo a una muestra

³Considerando, como es obvio, que $p + q + r = 1$

poblacional se entregan solamente las frecuencias del fenotipo, esto es

Fenotipo	Frecuencia
A	p_a
B	p_b
AB	p_{ab}
O	p_0

y si suponemos que existe el equilibrio de Hardy-Weinberg, las frecuencias alélicas p , q y r deberían satisfacer las ecuaciones

$$\begin{aligned}
 p^2 + 2pr &= p_a & (1) \\
 q^2 + 2qr &= p_b \\
 2pq &= p_{ab} \\
 r^2 &= p_0 \\
 p + q + r &= 1 \\
 p, q, r &\geq 0
 \end{aligned}$$

En Vivian Moreno y Paula Tolosa (2012)⁴ presentan frecuencias (fenotípicas) del sistema ABO de 110 donantes obtenidos en la ciudad de Antofagasta, los datos se entregan en la Tabla 2,

Grupo ABO	Frecuencia	%
A	21	19.1
B	6	5.5
AB	1	0.9
O	82	74.5
Total	110	100

Tabla 2

De esta tabla se desprende que $p_a = 0.191$, $p_b = 0.055$, $p_{ab} = 0.009$ y $p_0 = 0.745$. Podemos obtener el valor de r mediante

$$r = \sqrt{0.745} = 0.8631$$

⁴Vivian Andrea Arenas, Paula Andrea Tolosa Arriagada. *Frecuencia de Aglutinas y Hemolisinas Anti A y B en Donantes Potenciales de Antofagasta*. Tesis para optar al grado de Licenciado en Teconología Médica. Universidad de Antofagasta. 2012

con este resultado podemos obtener en la primera ecuación en (1)

$$p^2 + 2p \cdot 0.8631 = 0.191$$

cuya solución positiva (la otra es negativa) es $p = 0.1042617469$. Para obtener q utilizamos la segunda ecuación de (1)

$$q^2 + 2q \cdot 0.8631 = 0.55$$

obteniendo $q = 0.03103009495$ (desechamos la otra solución que es negativa).

Y de esta manera obtenemos las frecuencias alélicas, esto es

Alelos	Frecuencia ⁵
A	0.1042617469
B	0.03103009495
O	0.8633970960

Tabla 3

De modo que si aceptamos estos valores como frecuencias teóricas de los alelos A , B y O en la ciudad de antofagasta, entonces de una muestra aleatoria de 110 antofagastinos, el número esperado de individuos con los fenotipos sería el obtenido por la tercera columna de la siguiente tabla,

Grupo ABO	Frecuencia	Frecuencia esperada
A	21	$(p^2 + 2pr) \cdot 110 \approx 20.99$
B	6	$(q^2 + 2qr) \cdot 110 \approx 5.998$
AB	1	$2pq \cdot 110 \approx 0.71$
O	82	$r^2 \cdot 110 \approx 81.95$
Total	110	110

Tabla 4

Y aquí podemos observar, *prima facie*, que no hay diferencia significativa entre lo observado y lo esperado según las probabilidades teóricas obtenidas de la muestra.

⁵Observe que, posiblemente por errores de redondeo, la suma de estas frecuencias es $0.9986889379 \approx 1$