QÜESTIIÓ, Vol 13, nº 1,2,3 pp. 83-93, 1989

# APLICACIÓN DEL MÉTODO DE REGRESIÓN DE GEHAN Y SIDDIQUI Y EL TEST DE LA F DE COX EN EL ANÁLISIS DE DATOS DE SUPERVIVENCIA

**TARÍN, J.J. y MENSUA, J.L.**

*Este trabajo muestra algunas de las posibilidades de la Estadística paramétrica en el análisis de datos de superivencia en el Campo de la Toxicología, y Genética de Poblaciones.*
*La aplicación del método de regresión de Gehan y Siddiqui ha proporcionado un buen ajuste de los datos de supervivencia a una de las 4 distribuciones que contempla este método (Exponencial, Weibull, Gompertz y Exponencial lineal) en el 81% de los casos y de éstos en el 74% se han ajustado a una distribución Exponencial, mientras que el 26% restante lo han hecho a una Gompertz.*
*El orden de supervivencia de las poblaciones analizadas se deduce a partir de los resultados del test de la F de Cox que contrasta la igualdad del parámetro lambda entre dos distribuciones Exponenciales.*

**The Gehan and Siddiqui's Regression Method and the Cox's F Test Application in Survival Data Analysis**

**Keywords:** Survival distributions, LC50, Cox F test (Lee,1980)

## 1. INTRODUCCIÓN

Generalmente, en trabajos sobre tolerancia al etanol en *Drosophila melanogaster*, dentro del Campo de la Genética de Poblaciones, se suele calcular el LC50 (concentración de etanol que mata al 50% de los individuos después de un tiempo determinado de exposición al tóxico) para ver qué población es más resistente o tolerante al tóxico. Por otra parte, cuando se trata de estudiar la utilización del etanol como recurso energético en *Drosophila melanogaster* el

–Departamento de Genética. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad de Valencia. Doctor Moliner, 50. 46100 Burjasot (Valencia).
–Article rebut el març de 1989.

método seguido para el análisis de los datos es comparar la longevidad media de cada población.

Estos dos procedimientos tienen una serie de inconvenientes. Por ejemplo, en el primer caso, el cálculo de los LC50 implica enfrentarse a una serie de limitaciones que hacen desaconsejable su uso:

a) Dependiendo de la potencia del tóxico etanol, o cualquier otro tóxico, sobre una especie determinada, el rango de dias a los que es factible aplicar el LC50 variará. Por lo tanto no es posible comparar los LC50 entre diferentes especies y entre diferentes tóxicos dentro de la misma especie.
b) El cálculo del LC50 no caracteriza el comportamiento de una población a lo largo del tiempo, sino que es una medida puntual, y por tanto posee un limitado valor predictivo.

En cuanto al segundo caso, para poder calcular correctamente la longevidad media es preciso hacer un seguimiento de toda la población hasta que todos los individuos de la misma mueran, lo cual podría prolongar en exceso una experiencia.

Estas limitaciones e inconvenientes son los que nos han hecho cambiar de metodología como una alternativa a estos métodos generalmente utilizados en Toxicología y Genética de Poblaciones para, de esta forma, poder obtener una información más completa y pormenorizada de las poblaciones analizadas.

En el presente trabajo aplicamos métodos de Estadística paramétrica en el análisis de datos de supervivencia con la finalidad de dar a conocer su existencia y mostrar cuáles podrían ser algunas de sus aplicaciones en futuros trabajos.

En otro trabajo mostramos las posibilidades de la Estadística no paramétrica en el análisis de curvas de supervivencia mediante la utilización del test de Lee-Desu y el de Mantel-Haenszel (Tarín, J.J. et al., 1988).

Para llegar al objetivo de este trabajo hemos elegido de forma arbitraria los datos procedentes de 3 líneas isomaternas (a, b y c) de *Drosophila melanogaster* capturadas en habitates de bodega, viñedo y pinada. Cada línea constaba de 280 individuos, los cuales fueron mantenidos en estudio durante 12 dias a diferentes concentraciones de etanol (0%, 2%, 5%, 7%, 10%, 12% y 15%) (Tarín, J.J. et al. 1988).

## 2. MÉTODO DE REGRESIÓN DE GEHAN Y SIDDIQUI

Se ha elegido este método de regresión para ajustar los datos de supervivencia a una de las 4 distribuciones de supervivencia que contempla este método (Exponencial, Weibull, Gompertz y Exponencial lineal) y estimar el o los parámetros pertinentes (Kennedy y Gehan, 1971; Gehan y Siddiqui, 1973; Lee, 1980).

El método de Gehan y Siddiqui requiere que los datos estén dispuestos en intervalos, al igual que en el análisis de tablas de vida.

Los intervalos elegidos arbitrariamente por nosotros para realizar este estudio han sido de 24 horas (tiempo en el cual realizábamos el contaje de supervivientes). No obstante, se ha tenido presente que la definición de la función de azar es el límite de la probabilidad de que un individuo muera en un cortísimo intervalo de tiempo, $t$ a $t + \Delta t$, dado que un individuo ha sobrevivido hasta el tiempo $t$ (Lee, 1980):

$$h(t) = \lim_{\Delta t \to 0} \frac{P(\text{que muera un individuo de edad } t \text{ en el intervalo } (t, t + \Delta t))}{\Delta t}$$

por lo que hemos supuesto que los intervalos son lo bastante pequeños para asumir que la función de azar es constante dentro de un intervalo.

Gehan y Siddiqui (1973) asumen que el número de individuos que mueren en cada intervalo es una variable aleatoria multinomial. Así, la probabilidad de morir y sobrevivir en el intervalo iésimo, dado que un individuo sobrevive hasta el intervalo iésimo, es $(1 - e^{-\mathrm{hibi}})$ y $e^{-\mathrm{hibi}}$, respectivamente, siendo $h_i$ la función de azar y $b_i$ la anchura del intervalo.

El logaritmo neperiano de la función de verosimilitud ($\ln L$) sería:

$$\ln L = -\sum_{i=1}^{s-1} h_i b_i r_i + \sum_{i=1}^{k-1} (n_1 - r_i) \ln(1 - e^{-\mathrm{hibi}})$$

donde $r_i$ es el número de individuos que sobreviven en el intervalo iésimo. La estimación máximo verosímil de $h_i$ y su varianza asintótica serían:

$$\hat{h}_i = -(\ln \hat{p}_i)/b_i$$

$$\hat{\mathrm{var}}(\hat{h}_i) = \frac{(1 - \hat{p}_i)}{b_i^2 n_i \hat{p}_1}, \quad (i = 1, 2, \ldots.., s - 1)$$

siendo $n_i$ el número de individuos que entran en el intervalo y $\hat{p}_i$ la estima de la probabilidad condicional de sobrevivir en el intervalo iésimo ($\hat{p}_i = r_i/n_i$).

Las 4 distribuciones de supervivencia que contempla el Método de Regresión de Gehan y Siddiqui comparten la propiedad común de que la función de azar, $h(t)$, o su transformación logarítmica, $\ln h(t)$, es una función lineal de $t$ ó $\ln t$. Por ello, las 4 distribuciones se pueden escribir de una forma general como:

$$y = a + bx$$

Las expresiones de las funciones de densidad y de los parámetros $a$ y $b$ anteriores en las 4 distribuciones son:

| DISTRIBUCIÓN | FUNCIÓN DE DENSIDAD | PARÁMETROS |
|---|---|---|
| Exponencial | $f(t) = \lambda e^{-\lambda t}$ | $a = \lambda$<br>$b = 0$ |
| Weibull | $f(t) = \lambda\gamma(\lambda t)^{\gamma-1} \exp[-(\lambda t)^{\gamma}]$ | $a = \ln(\gamma\lambda)$<br>$b = \gamma - 1$ |
| Gompertz | $f(t) = \exp[(\lambda + \gamma t) - \frac{1}{\gamma}(e^{\lambda+\gamma t} - e^{\lambda})]$ | $a = \lambda$<br>$b = \gamma$ |
| Exponencial lineal | $f(t) = (\lambda + \gamma t) \exp[-(\lambda t + \frac{\gamma t^2}{2})]$ | $a = \lambda$<br>$b = \gamma$ |

Los parámetros de las distribuciones se estiman mediante el método de mínimos cuadrados ponderados (Drapper y Smith, 1966; Neter Y Wasserman, 1974). Este método estima los coeficientes $\hat{a}$ y $\hat{b}$ que minimizan la suma de cuadrados ponderada (WSS) de las diferencias entre $y_i$ e $\hat{y}_i = \hat{a} + \hat{b}x_i$,

$$\text{WSS} = \sum_{i=1}^{s} w_i(y_i - a - bx_i)^2$$

siendo $w_i$ el peso.

Gehan y Siddiqui consideran 3 pesos diferentes, $w_i = 1, 1/v_i$ y $n_i b_i$, donde $v_i$ es la varianza asintótica de $\hat{h}_i$ $(\hat{\text{var}}(\hat{h}_i))$.

Una vez estimados los parámetros de las 4 distribuciones, se considera como el mejor ajuste a la distribución que da el valor más alto del logaritmo neperiano de la función de verosimilitud $(\ln L)$.

Ya que los modelos Weibull, Gompertz y Exponencial lineal incluyen como un caso particular a la función Exponencial, se calcula $2[\ln L(j) - \ln L(1)]$ para $j = 2,3,4$, siendo $L(j)$ la función de verosimilitud de los datos bajo el modelo $j$ (1 representa a la distribución Exponencial, 2 a Weibull, 3 a Gompertz y

4 a la distribución Exponencial lineal). Este estadístico se distribuye, bajo la hipótesis nula, y asintóticamente como una $\chi^2$ con un grado de libertad. En el supuesto de no encontrar diferencias significativas se prefiere la distribución Exponencial.

Una vez elegido el modelo apropiado se realiza un test de bondad de ajuste calculando $2[\ln L(a) - \ln L(b)]$, siendo $\ln L(a)$ la función de verosimilitud del modelo que da el mejor ajuste y $\ln L(b)$ la función de verosimilitud de los datos de la muestra. Este estadístico se distribuye, bajo la hipótesis nula, y asintóticamente como una $\chi^2$ con $(s-1-k)$ grados de libertad, siendo $k$ el número de parámetros estimados en el modelo.

La flexibilidad de este método nos permite seleccionar una distribución cualquiera, aunque no sea la mejor, una vez comprobado que es un buen ajuste.

## 3. TEST F DE COX

Una vez comprobado el ajuste de los datos a una distribución Exponencial y estimado su parámetro se aplica el test de la F de Cox(Lee, 1980; Gross y Clark, 1975).

Supongamos que $n_1$ y $n_2$ es el número de individuos en las dos poblaciones analizadas, $x_1, \ldots, x_{r_1}$ y $x'_{r_1+1}, \ldots, x'_{n_1}$, los tiempos de supervivencia de los individuos que mueren durante el estudio y que todavía están con vida al finalizar el mismo, respectivamente, en la primera población, $y_1, \ldots, y_{r_2}$ e $y'_{r_2+1}, \ldots, f'_{n_2}$ los tiempos de supervivencia de los individuos que mueren antes o después de finalizar el estudio en la segunda población.

Si queremos contrastar la hipótesis $\mathrm{H}_0 : \lambda_1 = \lambda_2$ frente a las hipótesis alternativas $\mathrm{H}_1 : \lambda_1 < \lambda_2$, $\mathrm{H}_2 : \lambda_1 > \lambda_2$ ó $\mathrm{H}_3 : \lambda_1 \neq \lambda_2$, el test de la F de Cox utiliza el estadístico $\bar{t}_1/\bar{t}_2$, el cual tiene una distribución F con $(2r_1, 2r_2)$ grados de libertad, donde

$$\bar{t}_1 = \frac{\sum_{i=1}^{r_1} x_i + \sum_{i=r_1+1}^{n_1} x'_i}{r_i}$$

$$\bar{t}_2 = \frac{\sum_{i=1}^{r_2} y_i + \sum_{i=r_2+1}^{n_2} y'_i}{r_2}$$

La hipótesis $\mathrm{H}_0$ se rechaza si $\bar{t}_1/\bar{t}_2 > \mathrm{F}_{2r_1,2r_2,\alpha}$ en el caso de que la hipótesis alternativa sea $\mathrm{H}_1$. Si $\bar{t}_1/\bar{t}_2 < \mathrm{F}_{2r_1,2r_2,1-\alpha}$ para $\mathrm{H}_2$ y si $\bar{t}_1/\bar{t}_2 > \mathrm{F}_{2r_1,2r_2,\alpha/2}$ ó $\bar{t}_1/\bar{t}_2 < \mathrm{F}_{2r_1,2r_2,1-\alpha/2}$ para $\mathrm{H}_3$.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla I sólo presentamos las distribuciones con su(s) parámetro(s) y error(es) estándar(es) a las cuales nuestros datos han dado un buen ajuste (81% de los casos) tras aplicar el método de regresión de Gehan Y Siddiqui. A la concentración del 0% los tiempos de supervivencia se ajustan a una distribución Gompertz con el parámetro gamma mayor que cero, por lo que la función de azar es creciente con el tiempo. Esto es debido probablemente a que las moscas sólo se alimentan de sacarosa, a un aumento del riesgo de infección y/o a una anoxia progresiva. También observamos que en presencia de etanol todas las cepas siguen una distribución Exponencial, a excepción de la concentración del 15% de la cepa cBODEGA y la cepa bPINADA. Esta última cepa se ajusta a una distribución Gompertz en todas las concentraciones probadas que dan un buen ajuste. Además, en esta cepa, a excepción de la concentración del 7%, hay una tendencia a aumentar el valor del parámetro gamma a medida que aumenta la concentración del etanol, es decir, la función de azar tiende a tomar valores más altos y a crecer más rapidamente con el tiempo a medida que se aumenta la concentración de etanol. Aunque hay que destacar que no habrían diferencias significativas entre los valores de gamma a partir de la concentración del 7% en adelante, si tomamos en consideración el valor del parámetro $\pm$ dos desviaciones estándar como referencia a la hora de comparar un parámetro con otro. Al 2% de etanol la función de azar sería decreciente con el tiempo, es decir, el riesgo de muerte condicional en un infinitesimal de tiempo iría disminuyendo a medida que pasa el tiempo; no obstante, este valor de gamma tiene asociado un error estándar relativamente grande y su fiabilidad es escasa.

En las cepas que siguen una distribución Exponencial en presencia de etanol el valor del parámetro lambda (función de azar) tiende a crecer a medida que se aumenta la concentración de etanol.

En la tabla IIa presentamos los valores del estadístico del test de la F de Cox al comparar a pares los valores lambda de las distribuciones exponenciales de las cepas aBODEGA, bVIÑEDO y cPINADA en cada una de las concentraciones a partir del 5%. Como podemos ver todas las comparaciones son significativamente diferentes al nivel de significación del 0.05, excepto los valores de lambda de las poblaciones aBODEGA y cPINADA a la concentración del 7%.

El orden de menor a mayor tasa de muerte instantánea está indicado en la tabla IIb. Esto nos indica el orden decreciente de tolerancia al etanol de las tres líneas isomaternas de *D. melanogaster*.

Gehan y Siddiqui (1973) demostraron mediante un estudio de Monte Carlo que la estima del o los parámetros de las 4 distribuciones contempladas en este método mediante el método de mínimos cuadrados es razonablemente bueno cuando el tamaño de la muestra es aproximadamente 50 0 más individuos y los datos están agrupados en intervalos. La estima de la función de azar a partir de tablas de vida es generalmente, por lo menos, tan buena o mejor que la estima máximo verosímil y que un análisis no ponderado es generalmente tan bueno o mejor que un análisis ponderado.

En este trabajo, en un 19% de los casos no se ha podido ajustar los datos a ninguna de las cuatro distribuciones que contempla el método de regresión de Gehan y Siddiqui. En estos casos sería recomendable intentar el ajuste a otras distribuciones de supervivencia como la gamma o lognormal (Lee, 1980). O bien, utilizar algunos de los test de estadística no paramétrica que contrastan curvas de supervivencia como el test de Lee-Desu (presente en el paquete estadístico SPSS) o el test de la $\chi^2$ de Mantel-Haenszel, entre otros (Kalbfleish y Prentice, 1980).

Los LC50, como hemos dicho anteriormente, son medidas puntuales que sólo nos indican que en un momento determinado una población tiene una mayor tolerancia a un tóxico que otra (David y Bocquet, 1976), pero esto no implica necesariamente que en otro instante de tiempo se mantendría esta misma relación de tolerancia.

En la tabla 3 se muestra los valores de los LC50 después de varios días de exposición al etanol de machos y hembras de 22 cepas isomaternas capturadas en una bodega. Los LC50 se calcularon aplicando el programa diseñado por Trevors (1986). Se observa que hasta el quinto día de exposición al etanol las hembras capturadas en una bodega fueron más tolerantes que los machos de la misma población, pero a partir del octavo día se invirtió el orden, siendo los machos los que poseyeron un valor de LC50 significativamente superior al de las hembras. Este cambio en los valores de los LC50, al aumentar los días de exposición al tóxico, podría ser reflejo de una mayor resistencia de los machos a la anoxia progresiva que aconteció en el interior de los tubos de cultivo herméticamente cerrados. No obstante, estos resultados nos estarían indicando que, para unas condiciones determinadas de medio de cultivo, cada población se comportaría de un modo diferente a lo largo de toda la experiencia. Por lo tanto, sería necesario estudiar las curvas de supervivencia y no analizar, simplemente, unos valores puntuales.

La utilización de métodos de Estadística paramétrica en el Campo de la Toxicología y Genética de Poblaciones puede suministrar un enorme caudal de información sobre el comportamiento de las poblaciones estudiadas cuando se ven expuestas a un tóxico determinado. Información que nunca podrá proporcionar los métodos tradicionales (LC50) aplicados en la mayoría de las ocasiones en esta rama de la Biología.

## TABLA I

Distribuciones de Supervivencia con su(s) parámetro(s) y error(es) a las que las cepas a,b y c de cada una de las tres poblaciones (BODEGA, VIÑEDO y PINADA) en cada una de las 7 concentraciones de etanol han dado un buen ajuste.
* $\alpha = 0.05$ , ** $\alpha = 0.025$ , *** $\alpha = 0.01$ , **** $\alpha = 0.005$ ,

| POBLACION | CEPA | CONCENTRACION DE ETANOL | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 0% | 2% | 5% | 7% | 10% | 12% | 15% |
| BODEGA | a | | | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0211 \pm 0.0074$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0719 \pm 0.0145$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0868 \pm 0.0184$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.3689 \pm 0.0562$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.6224 \pm 0.0930$ |
| | b | GOMPERTZ *<br>$\lambda = -4.4687 \pm 0.5503$<br>$\gamma = 0.4705 \pm 0.0638$ | | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0167 \pm 0.0063$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0174 \pm 0.0064$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.1353 \pm 0.0233$ | EXPONENCIAL ****<br>$\lambda = 0.2742 \pm 0.0418$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.3259 \pm 0.0501$ |
| | c | GOMPERTZ *<br>$\lambda = -4.8125 \pm 0.5561$<br>$\gamma = 0.4705 \pm 0.0662$ | | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0151 \pm 0.0059$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0194 \pm 0.0068$ | EXPONENCIAL ****<br>$\lambda = 0.1277 \pm 0.0220$ | | GOMPERTZ *<br>$\lambda = -2.8753 \pm 0.6318$<br>$\gamma = 1.1908 \pm 0.2718$ |
| VIÑEDO | a | | | | EXPONENCIAL ***<br>$\lambda = 0.0605 \pm 0.0133$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.1321 \pm 0.0241$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.3982 \pm 0.0616$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.6969 \pm 0.1047$ |
| | b | GOMPERTZ *<br>$\lambda = -4.3306 \pm 0.6611$<br>$\gamma = 0.2151 \pm 0.0880$ | EXPONENCIAL<br>$\lambda = 0.0177 \pm 0.0065$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0600 \pm 0.0150$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.1336 \pm 0.0241$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.3146 \pm 0.0501$ | EXPONENCIAL ***<br>$\lambda = 0.7317 \pm 0.1987$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 1.0475 \pm 0.1485$ |
| | c | GOMPERTZ **<br>$\lambda = -4.5777 \pm 0.5307$<br>$\gamma = 0.2151 \pm 0.0880$ | | EXPONENCIAL **<br>$\lambda = 0.0791 \pm 0.0153$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0456 \pm 0.0112$ | EXPONENCIAL **<br>$\lambda = 0.1893 \pm 0.0325$ | ***<br>$\lambda = 0.6403 \pm 0.0918$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 1.4203 \pm 0.1485$<br>$\gamma = 1.1906 \pm 0.2718$ |
| PINADA | a | GOMPERTZ *<br>$\lambda = -4.7360 \pm 0.7286$<br>$\gamma = 0.2135 \pm 0.0942$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0165 \pm 0.0063$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0198 \pm 0.0069$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0470 \pm 0.0112$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.1294 \pm 0.0252$ | EXPONENCIAL ***<br>$\lambda = 0.1975 \pm 0.0377$ | |
| | b | | GOMPERTZ *<br>$\lambda = -4.0403 \pm 0.7583$<br>$\gamma = -0.0259 \pm 0.1193$ | | GOMPERTZ *<br>$\lambda = -4.7092 \pm 0.7256$<br>$\gamma = 0.3610 \pm 0.0968$ | GOMPERTZ *<br>$\lambda = -2.9492 \pm 0.4795$<br>$\gamma = 0.2735 \pm 0.0890$ | GOMPERTZ *<br>$\lambda = -2.2503 \pm 0.3998$<br>$\gamma = 0.3477 \pm 0.1119$ | GOMPERTZ *<br>$\lambda = -1.3756 \pm 0.3834$<br>$\gamma = 0.6841 \pm 0.2075$ |
| | c | GOMPERTZ *<br>$\lambda = -4.4590 \pm 0.6814$<br>$\gamma = 0.1608 \pm 0.0896$ | EXPONENCIAL<br>$\lambda = 0.0154 \pm 0.0060$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0157 \pm 0.0061$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.0189 \pm 0.0067$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.1265 \pm 0.0242$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.2673 \pm 0.0547$ | EXPONENCIAL *<br>$\lambda = 0.5402 \pm 0.1371$<br>$\gamma = 1.1908 \pm 0.2718$ |

TABLA II

a) Valores del estadístico del test de la F de Cox obtenidos al comparar a pares los valores del parámetro lambda de las distribuciones Exponenciales de las cepas aBODEGA, bVIÑEDO y cPINADA en cada una de las concentraciones de etanol a partir del 5% en adelante.(* $p \leq 0.05$).

b) Orden de menor a mayor tasa de muerte instantánea (lambda)

| a) | | aBODEGA | bVIÑEDO |
|---|---|---|---|
| 5% | bVIÑEDO | 2.06* | |
| | cPINADA | 0.27* | 0.13* |
| 7% | bVIÑEDO | 3.30* | |
| | cPINADA | 2.42 | 0.64* |
| 10% | bVIÑEDO | 3.39* | |
| | cPINADA | 1.63* | 0.48* |
| 12% | bVIÑEDO | 1.96* | |
| | cPINADA | 0.61* | 0.31* |
| 15% | bVIÑEDO | 1.61* | |
| | cPINADA | 0.80* | 0.51* |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| b) 5% | cPINADA | < | aBODEGA | < | bVIÑEDO |
| 7% | cPINADA | = | aBODEGA | < | bVIÑEDO |
| 10% | aBODEGA | < | cPINADA | < | bVIÑEDO |
| 12% | cPINADA | < | aBODEGA | < | bVIÑEDO |
| 15% | cPINADA | < | aBODEGA | < | bVIÑEDO |

TABLA III

**Medidas ± errores estándard de la concentración de etanol que mata al 50% de los individuos después de un tiempo determinado de exposición al tóxico (LC50) de los machos y hembras de 22 cepas isomaternas de una población de *D. melanogaster*** capturadas en una bodega.

| DIAS DE EXPOSICIÓN | LC50 MACHOS | LC50 HEMBRAS | T-TEST P |
|---|---|---|---|
| 1 | 8.99 ± 0.40 | **20.41 ± 2.95** | 0.0007 |
| 2 | 7.95 ± 0.40 | 14.87 ± 1.56 | 0.0002 |
| 3 | 7.40 ± 0.24 | 11.13 ± 0.60 | 0.0000 |
| 4 | 7.08 ± 0.21 | 9.50 ± 0.47 | 0.0001 |
| 5 | 6.74 ± 0.20 | **8.34 ± 0.45** | **0.0026** |
| 6 | **6.33 ± 0.19** | **7.11 ± 0.50** | **ns** |
| 7 | 5.96 ± 0.20 | **5.49 ± 0.50** | **ns** |
| 8 | 5.77 ± 0.20 | **4.73 ± 0.47** | 0.0395 |
| 9 | 5.50 ± 0.24 | **4.44 ± 0.44** | 0.0350 |
| 10 | 5.19 ± 0.24 | 4.19 ± 0.42 | 0.0369 |
| 11 | 5.01 ± 0.23 | **3.88 ± 0.42** | **0.0188** |

**ns =** p $\leq$ 0.05

## 5. BIBLIOGRAFÍA


[1] **David, J. y Bocquet, C.** (1976). "Compared toxicities of different alcohols for two *Drosophila* sibling species: *D. melanogaster* and *D. simulans*". Comp. Biochem. Physiol. 54c:71-74.

[2] **Draper, N.R. y Smith, H.** (1986). "Applied regression analysis". John Wiley and Sons, New York.

[3] **Gehan, E.A. y Siddiqui, M.M.** (1973). "Simple regression methods for survival time studies". Journal of the American Statistical Association 68(344):848-856.

[4] **Gros, A.J. y Clark, V.A.** (1975). "Survival distributions: Reliability applications in the biomedical sciences". John Wiley and Sons: New York. London. Sydney. Toronto.

[5] **Kalbfleish, J.D. y Prentice, R.L.** (1980). "The statistical analysis of failure time data". John Wiley and Sons, New York. Chichester. Brisbone. Toronto.

[6] **Kennedy, A.D. y Gehan, E.A.** (1971). "Computerized simple regression methods for survival time studes". Computer Programs in Biomedicine. 1:235:244.

[7] **Lee, E.T.** (1980). "Statistical methods for survival data analysis". Lifetime learning publications Belmont, California.

[8] **Neter, J. y Wasserman, W.** (1974). "Applied linear statistical models". Richard D. Irvin, Homewood, Illinois.

[9] **Tarín, J.J.; Najera, C. y Mensua, J.L.** (1988). "Ethanol utilization and ethanol tolerance in laboratory populations of *Drosophila melanogaster*". Comparative Biochemistry and Physiology (sometido a publicación).

[10] **Trevors, J.T.** (1986). "A BASIC program for estimating $LD_{50}$ values using the IBM-PC". Bull. Environ. Contam. Toxicol. 37:18-26.