



Utilidad del cromosoma X en la resolución de casos forenses y perspectivas de aplicación en el contexto colombiano.

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
TRABAJO DE GRADO
BOGOTÁ D.C 23 DE SEPTIEMBRE DE 2022



Utilidad del cromosoma x en la resolución de casos forenses y perspectivas de aplicación en el contexto colombiano.

ESTUDIANTE

LAURA ALEJANDRA LEYVA LOPEZ

ASESOR

LUIS EDUARDO VARGAS DIAZ

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
TRABAJO DE GRADO
BOGOTA D.C 23 DE SEPTIEMBRE DE 2022



Utilidad del cromosoma X en la resolución de casos forenses y perspectivas de aplicación en el contexto colombiano.

APROBADA _____

JURADO _____

ASESORES _____

UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO
TRABAJO DE GRADO
BOGOTA D.C 23 DE SEPTIEMBRE DE 2022

DEDICATORIA

A mis padres principalmente por su incondicional ayuda y amor para cruzar este hermoso camino lleno de aprendizaje, errores y puestas en pie de cada lección y caída, a Fiona que desde su paraíso me acompaña y a mi leal compañero Sirius que cada noche se desvela conmigo para cumplir estas hermosas metas y no menos importante a Dios por darme la oportunidad de sonreír, llorar y reír en este largo camino.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a la Universidad Colegio Mayor de Cundinamarca por brindarme cada espacio de aprendizaje de la mejor calidad, a mis dos padres por su esfuerzo y dedicación para con esta persona, a mi asesor por ayudarme y guiarme en este camino de aprendizaje y crecimiento profesional.

TABLA DE CONTENIDO

1. Antecedentes	12
2. Objetivos	14
2.1 Objetivo general	14
2.2 Objetivos específicos	14
3. Marco teórico	15
3.1 Naturaleza del cromosoma X	15
3.1.1 Estructura del cromosoma X	15
3.1.2 Herencia del cromosoma X	15
3.1.3 Silenciamiento del cromosoma X	17
3.2 Características de los microsatélites STRs-X	19
3.2.1 Generalidades de los STRs	19
3.2.2 Marcadores STR en el cromosoma X	21
4. Diseño metodológico	25
4.1 Universo, población, muestra	25
4.2 Criterios de inclusión	25
4.3 Criterios de exclusión	26
5. Resultados y Discusión	26
5.1 Resultados de revisión bibliográfica	26
5.2 Aplicaciones forenses de STR-X	29
5.2.1 Aplicación en casos de paternidad	29
5.2.2 Aplicaciones en genética de poblaciones	38
5.2.3 Aplicaciones más allá de las pruebas de parentesco	38
5.3 Marcadores STR-X en Colombia.	40
5.3.1 Características forenses de las frecuencias alélicas en poblaciones colombianas	59
5.3.2 Análisis de las frecuencias alélicas en poblaciones colombianas.	61

6. Conclusiones	62
Referencias	65

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Herencia del cromosoma X ²¹ .	18
Figura 2. Ilustración de proceso de inactivación de X (XCI) ²⁹	20
Figura 3. Ideograma con distancias físicas entre marcadores STR-X elaborada por Szibor et al ¹	23
Figura 4. Resultados de revisión bibliográfica	28
Figura 5. Rango de años por publicaciones revisadas	29
Figura 6. Ilustración de pedigrí de caso presentado por Ciro et al ⁴⁵ . Elaboración propia.	33
Figura 8. Ideograma de STR-X empleados en laboratorio forense ⁵⁴ .	38

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distancias genéticas de 39 STR-X elaborada por Machado y Acosta ³⁵	23
Tabla 2. Frecuencias de alelos con marcadores STR-X en poblaciones colombianas.	43



UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE CUNDINAMARCA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
PROGRAMA DE BACTERIOLOGÍA Y LABORATORIO CLÍNICO

Utilidad del cromosoma X en la resolución de casos forenses y perspectivas de aplicación en el contexto colombiano.

RESUMEN

Los marcadores polimórficos tipo STR en el cromosoma X (STR-X) han generado gran interés en la práctica forense por su alto poder informativo gracias a su tipo de herencia, su uso es frecuente en casos complejos de paternidad por deficiencia, donde su poder de exclusión es mayor que los marcadores polimórficos autosómicos, se ha observado su aplicación en casos de deficiencia por trío (necesariamente con una hija de intermedio), en casos de dúos (madre-hijo/ padre-hija) y en caso de medio hermanas con un presunto padre en común, aplicaciones como reconstrucción de pedigríes y genética de poblaciones: el estudio de marcadores STR-X en poblaciones da como resultado una base de datos amplia de frecuencia de alelos y haplotipos, que permite ser empleada en los casos de filiación anteriormente mencionados, así como en casos de identificación en desastres masivos, muestras con ADN degradado (exhumados) y en casos de personas desaparecidas. En Colombia su aplicación se ha visto limitada debido a que se dispone de pocos estudios poblacionales de marcadores STR-X.

PALABRAS CLAVE: STR-X, Cromosoma X, casos de paternidad por deficiencia e identidad, frecuencias alélicas del cromosoma X, STR-X en poblaciones colombianas.

ESTUDIANTE: Laura Alejandra Leyva López.

DOCENTE INSTITUCIONAL: Luis Eduardo Vargas Diaz

Introducción

Las características únicas del cromosoma X¹ y su transmisión de padres a hijos ha despertado gran interés en el ámbito forense. Su comportamiento autosómico en mujeres y haplotipos en hombres ofrece una información genética estable y altamente informativa en cada individuo, su relevancia radica en la resolución de casos complejos como casos de paternidad por deficiencia o aquellos que involucren parientes consanguíneos, casos en donde no se cuente con la muestra del presunto padre, en delitos sexuales e identificación de personas, siendo también una herramienta precisa en reconstrucción de pedigríes^{1,2}. A partir de la práctica en genética clínica se empieza a estudiar el cromosoma X desde una perspectiva diferente, junto con el desarrollo de la técnica molecular de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se describen los primeros marcadores microsatélites polimórficos STR en el cromosoma X (STR-X)²; la introducción de los STRs en medicina forense se ha observado mayormente su aplicación en casos de paternidad por deficiencia por su poder informativo; se emplean actualmente como marcadores auxiliares del panel general y rutinario de los STRs autosómicos. Su exclusividad en forense se debe a que el único cromosoma X presente en los hombres (herencia materna) se transmite a sus hijas como un bloque (haplotipo) completo, su homología con el cromosoma Y es escasa por su alto estado de degradación -cromosoma Y- solo se presenta homología en unas pequeñas regiones teloméricas conocidas como PAR³, por lo tanto el evento de recombinación no se encuentra presente en toda la extensión del cromosoma X, por lo tanto los loci no se segregan y son heredados como bloque haplotípico; en las mujeres la existencia de dos cromosomas X (uno del padre y uno de la madre), al compartir homología, existe el evento de recombinación durante la gametogénesis femenina^{3,4}, generando un cromosoma X nuevo con información combinada de ambos cromosomas presentes (materno y paterno)⁴. El uso de los microsatélites en el cromosoma X hace que los parámetros forenses (LD, PD, MEC, LR) varíen a tal como ocurre con los marcadores autosómicos, teniendo en cuenta el tipo de población (uso de base de datos de frecuencias alélicas específicas de cada población de interés) y el sexo (hombre o mujer) para el cálculo de las tasas de recombinación y la ley de Hardy-Weinberg. Este proyecto tiene como objetivo generar una revisión de los marcadores STR-X y generar una compilación de frecuencias alélicas informadas en poblaciones Colombianas para su uso en el laboratorio forense y su futura proyección.

1. Antecedentes

Desde la primera introducción y ampliación del uso de STR-X informada por Szibor et al¹ donde destaca el potencial de uso de estos marcadores en casos complejos de paternidad, principalmente donde el panel rutinario de STR autosómicos no da un caso concluyente y las relaciones entre los individuos tiene un mayor grado de complejidad, implementa perspectivas y parámetros de manejo en el análisis forense de marcadores genéticos en el cromosoma X; se describen los primeros 17 marcadores STR-X de uso forense y se destaca un previo conocimiento sobre el grado de vinculación y desequilibrio de vinculación entre ellos al momento de emplearlos en diferentes poblaciones; los casos complejos de paternidad son la primera y más destacada prueba de desempeño de los marcadores STR-X, cuyo valor informativo es relevante en el ámbito forense.

Szibor et al² en el año 2007 presenta un breve estudio sobre el desarrollo histórico de los marcadores polimórficos STR-X y discute los aspectos relevantes del presente y futuro frente a estos marcadores; en su discusión propone la utilización de STR-X agrupados que pueden proporcionar herramientas altamente indicativas y su posible aplicación de manera sistémica a pruebas de parentesco y el establecimiento de relaciones entre parientes lejanos (tía-sobrina/ primos). Posteriores estudios comienzan aplicar casos de parentesco complejo evaluando la utilidad auxiliar de los marcadores STRs en el cromosoma X como lo reporta Serra et al⁵ y el alto grado de poder de exclusión en casos de no tener la muestra de ADN del presunto padre contando con la presencia de una niña en disputa (en caso de paternidad por dío) y la presencia de una presunta abuela paterna. Ha despertado interés el estudio de haplotipos en el cromosoma X para su empleo en el laboratorio forense por ser STRs agrupados que proporcionan estabilidad al momento de su análisis como lo propone Edelman et al⁶ al analizar marcadores STR-X cercanos al centrómero del cromosoma X propone la hipótesis de tener un grupo estable sin recombinaciones, se debe a que en la región del centrómero del cromosoma X posee un grado de recombinación bajo, por lo tanto, los grupos de STR que se encuentran en esta región son estables frente a la recombinación, como resultados de investigación, sugieren el empleo de los STR-X ubicados en el centrómero para casos de migración y estudios de complementación con el cromosoma Y en genética de poblaciones; de manera similar Szibor et al² lo propone en su presentación de

estudio sobre el desarrollo histórico de los marcadores polimórficos STR-X, en el cual propone la sustitución de STR individuales por haplotipos, ello se debe a que también pueden proporcionar herramientas altamente indicativas y su aplicación sistemática a pruebas de parentesco.

Como parte del proceso de análisis en el laboratorio forense, se han descrito parámetros estadísticos de relevancia en los cuales su resultado da peso a la conclusión del caso, entre ellos para el análisis de STR-X se encuentra la razón de verosimilitud (LR) el equilibrio de ligamiento y el desequilibrio de ligamiento (LD) como lo propone Tillmar et al⁷ que mediante aplicación de casos y simulación de distancias entre marcadores aplica los cálculos de los parámetros anteriormente mencionados observando que el LR puede variar según los casos y el impacto del LD en el LR puede ser relevante en casos particulares. La compilación de bases teóricas es de gran aporte para un buen manejo e interpretación de los marcadores microsatélites polimórficos en el cromosoma X empleados durante la práctica, entidades como la Sociedad Internacional de Genética Forense por sus siglas en inglés ISFG, genera algunas pautas que se deben tener en cuenta desde el inicio hasta el fin en el proceso de análisis de la obtención de los perfiles genéticos con STR-X, entre las recomendaciones destaca el uso de STR-X como complementariedad a los marcadores autosómicos de rutina en casos de paternidad por deficiencia o complejos en dúo o trío que involucren a una hija y en situaciones en donde las dos hipótesis posean las mismas probabilidades en los marcadores autosómicos y posean diferencia probabilística en los marcadores STR-X⁸.

Recientemente, en el año 2020 Gomes et al⁹ realiza una revisión completa literaria sobre el uso del cromosoma X en genética forense, resalta la disminución de publicaciones que respaldan el potencial de uso especialmente de los STR-X, factores que reportan son la falta de datos de investigación y su modelo genético de transmisión puede ser poco entendido, aunque los estudios que analizan calculan si los loci se encuentran en LD, comenten el error de estimar las frecuencias haplotípicas y los cálculos de probabilidad por lo tanto los loci son analizados como individualmente y no como conjunto o haplotipo.

En Colombia los pocos estudios de STR-X publicados¹⁰⁻¹⁶ han arrojado bases de frecuencias alélicas satisfactorias con marcadores de alto poder informativo variable en cada población estudiada.

2. Objetivos

2.1 Objetivo general

Revisar y analizar literatura relacionada con polimorfismos STRs de cromosoma X y su aplicación en la resolución de casos forenses.

2.2 Objetivos específicos

1. Realizar una revisión bibliográfica sobre aplicaciones en la práctica y resolución de casos forenses con marcadores polimórficos STRs de cromosoma X
2. Hacer un compendio de los estudios poblacionales existentes sobre frecuencias alélicas empleando marcadores STR del cromosoma X en la población Colombiana.
3. Establecer si hay estudios de tasas mutacionales y recombinación con marcadores STR de cromosoma X en la población colombiana.

3. Marco teórico

3.1 Naturaleza del cromosoma X

3.1.1 Estructura del cromosoma X

El cromosoma X posee una estructura submetacéntrica de tamaño mediano con una longitud entre 150 a 155 millones de pares de bases (Mb), contiene entre el 4 y 5% de todos los genes humanos¹⁷⁻²¹. Ross et al¹⁹ secuenció el cromosoma X mediante el empleo de clones de cromosomas artificiales P1 y cromosomas artificiales bacterianos, los resultados de la secuenciación demuestran características únicas estructurales como su bajo contenido de G+C representando el 39% de contenido a comparación con el 41% del promedio del genoma; posee una baja densidad de genes de los cuales solo el 1,7% son parte codificante (exones) y una característica incomparable es la poca homología que comparte con el cromosoma Y a excepción de las regiones pseudoautosómicas PAR 1 y 2, PAR1 se ubica en el brazo corto de ambos cromosomas y la región PAR2 se encuentra ubicada en la punta del brazo largo de ambos cromosomas, se evidencia que PAR1 no se es afectado al silenciamiento aleatorio de alguno de los dos cromosomas X mientras que algunos genes ubicados en la región PAR2 se encuentran sujetos al evento de silenciamiento reflejando el estado del cromosoma X antes de la duplicación.

3.1.2 Herencia del cromosoma X

En términos de transmisión genética el cromosoma X se comporta de manera similar a los cromosomas autosómicos en las mujeres, es decir, que durante la gametogénesis femenina, el cromosoma X sufre recombinación en toda su longitud conservando los vestigios de su ancestro autosómico, sin embargo, en los hombres existe una diferencia y se debe a que el par

gonosómico (XY) no se recombina, a excepción de unas pequeñas regiones teloméricas homólogas conocidas como zonas pseudoautosómicas PAR1 y PAR2, las regiones PAR poseen un comportamiento autosómico de recombinación, evento que sucede durante la meiosis masculina, por lo tanto los genes ubicados en esta región se van a heredar de forma autosómica^{3,4,19,21}.

El número de cromosomas X que se encuentran presentes en cada célula varía entre sexos, en las mujeres se encuentran dos copias provenientes de sus progenitores, cada uno de ellos aporta una copia; en los hombres solo existe una copia del cromosoma X que ha sido heredado de la madre a cada uno de sus hijos de sexo masculino²¹. Naturalmente el cromosoma X paterno sólo se hereda al sexo femenino, es decir, que el padre le hereda a sus hijas la copia del cromosoma X que recibió de su madre, copia que al no estar involucrada a procesos de recombinación se transfiere del padre a sus hijas como un bloque haplotípico^{9,21}, por lo tanto todas las hijas del padre van a compartir con su abuela paterna al menos un alelo en cada uno de los marcadores genéticos del cromosoma X y a su vez entre hermanas paternas compartirán el mismo haplotipo de cromosoma X heredado por parte paterna²¹ como se observa en la Figura 1; este modo de herencia resulta bastante útil en procesos de identificación porque permite establecer relaciones de parentesco con parientes distantes de distinto grado de consanguinidad, otro aspecto que salta a la vista es que si bien los marcadores genéticos en el cromosoma X son bastante útiles a la hora de establecer relaciones de parentesco, su utilidad depende del contexto del caso, generalmente son más informativos cuando se trata de personas de sexo femenino, porque debido al modelo de herencia que permite que se evite el evento de recombinación en toda la longitud del cromosoma - cuando hablamos del sexo femenino- generando genotipos característicos o propios de cada individuo, los cuales permiten su identificación plena, comportándose en este sentido de manera análoga al ADN autosómico, es decir, al ADN que sigue una herencia tipo mendeliana; por otra parte lo anterior es mucho más restrictivo con el cromosoma X en sexo masculino y por ejemplo al tratar de identificar una hija desaparecida mediante el empleo del cromosoma X paterno, si dicho padre tiene varias hijas biológicas lo que se puede esperar es establecer una relación de parentesco, pero no una identificación fehaciente^{1,21}.

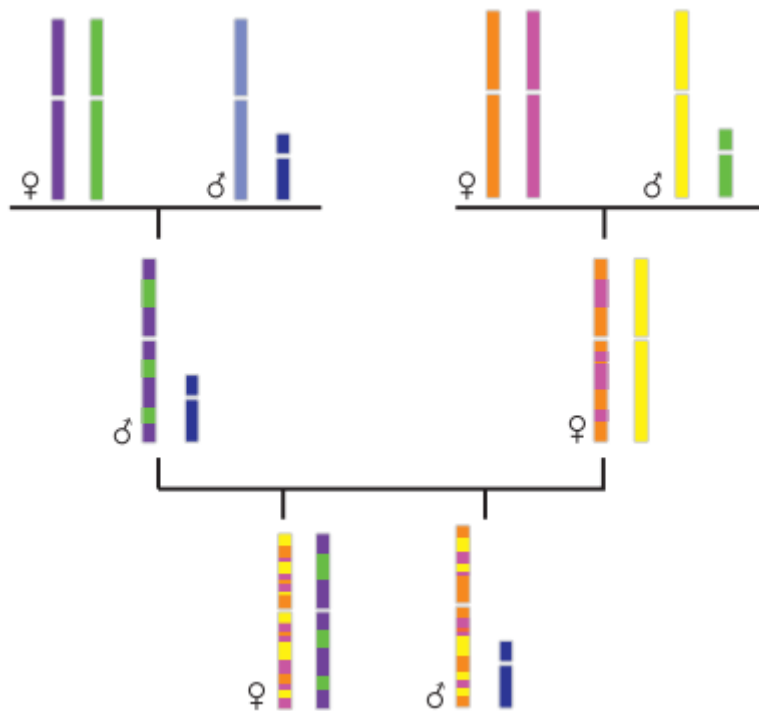


Figura 1. Herencia del cromosoma X²¹.

3.1.3 Silenciamiento del cromosoma X

Las mujeres al tener dos cromosomas X durante el desarrollo embrionario naturalmente uno de estos cromosomas es silenciado o inactivado (XCI) al azar para nivelar o compensar la dosis de gen ligada al cromosoma X, de esta manera se garantiza tener una copia activa del cromosoma en cada célula somática. La inactivación ocurre de manera aleatoria, por lo tanto el cromosoma X materno o paterno se va a inactivar y este cromosoma inactivado se conoce con el nombre de corpúsculo de Barr, aunque no ocurra una expresión de genes en el cuerpo de Barr la información genética permanece intacta y durante la meiosis femenina se vuelve a activar para dar paso a la recombinación cromosómica^{17,22,23}.

En 1961 la genetista Mary Lyon²² propone el proceso de lionización o inactivación del cromosoma X en la cual se evidencia que el corpúsculo de Barr es la representación del

silenciamiento genético del cromosoma X, silenciamiento o inactivación que ocurre en células embrionarias femeninas evitando una sobreexpresión de genes; las células de un linaje particular van a seguir el mismo patrón de silenciamiento, sin embargo, en cada línea celular la inactivación es al azar generando de este modo el mosaico femenino del cromosoma X, es decir, que en la mujer existen mezclas de líneas celulares con cromosoma X materno inactivo y en otras con cromosoma X paterno inactivo, conllevando a la expresión de diferentes características ligadas al sexo²²⁻²⁴.

En el evento de silenciamiento el actor principal es el centro de inactivación X por sus siglas en inglés “XCI”, particularmente incluye varios genes que no codifican proteínas entre los cuales se destaca *XIST* (transcrito específico para la inactivación de X), un ARN largo no codificante por sus siglas en inglés “ncRNA”, su función se basa principalmente en el recubrimiento del cromosoma X que se encuentra en proceso de inactivación^{25,26}, la expresión de *XIST* conlleva al reclutamiento de diversas proteínas, de las cuales se incluye proteínas de unión a ARN, represores transcripcionales, proteínas responsables de la arquitectura cromosómica y de la heterocromatina, estos factores hacen que *XIST* permanezca localizado solo en el cromosoma en el cual se transcribe, induciendo el proceso de silenciamiento, alteración de la cromatina y posterior formación del corpúsculo de Barr²⁷. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de silenciamiento y la función de cada proteína²⁷, se ha observado que el proceso de silenciamiento comienza con el conteo de los cromosomas X siguiendo la regla n-1, es decir, que por cada dos cromosomas X presentes se silenciará uno en cada célula; posteriormente de la selección, se da el inicio y mantenimiento del estado inactivo²⁶. Actualmente se conoce que XCI se localiza en la región cromosómica Xq13.1 y Xq13.2 y se ha observado que en ausencia de *XIST* e inactivación de X, provoca un desequilibrio en el procedimiento dando como resultado un silenciamiento no aleatorio, generando enfermedades poco comunes ligadas al cromosoma X en mujeres o tener un efecto protector en enfermedades con aneuploidías de cromosoma como es el síndrome de Turner o el síndrome de Klinefelter²⁸.

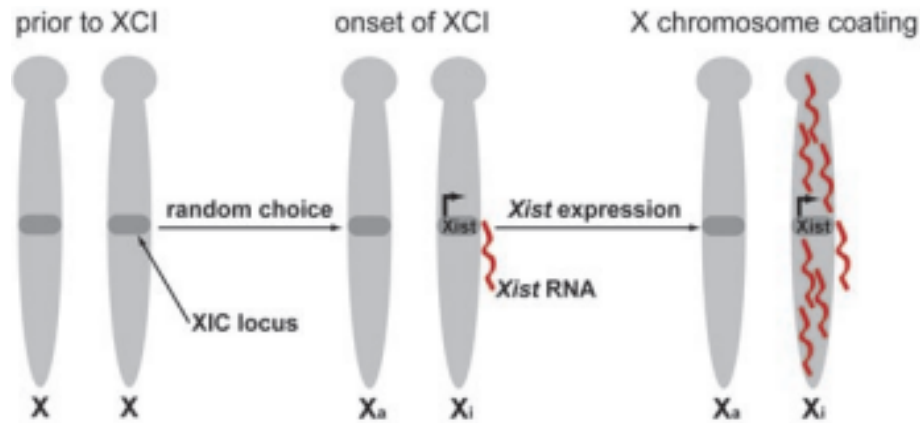


Figura 2. Ilustración de proceso de inactivación de X (XCI)²⁹

3.2 Características de los microsatélites STRs-X

3.2.1 Generalidades de los STRs

Los marcadores STR son pequeñas unidades de nucleótidos repetidas en tándem, las cuales representan polimorfismos de longitud, principalmente de regiones intrónicas entre individuos, en el genoma humano ocurre con frecuencia³⁰. Son conocidos como ADN satelital, se pueden encontrar en la heterocromatina, participan en la formación de centrómeros y telómeros, su característica principal es la variación que presentan en la secuencia (misma recombinación desigual permite que los alelos variantes reemplacen o sean reemplazados por alelos de tipo salvaje) y el número de copias (recombinación con intercambio desigual) entre especies y parientes cercanos^{31,32}.

En medicina forense los STRs cobran gran importancia por su estabilidad, amplia distribución, alto polimorfismo que genera un alto grado de poder de discriminación debido al número variable de repeticiones en cada individuo, lo anterior sumado al desarrollo de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que favoreció el aumento de su uso por

su fácil amplificación³². Las pruebas convencionales de ADN satelital se componen de cuatro pasos: 1. Extracción y cuantificación de ADN 2. Amplificación por PCR 3. Separación electroforética 4. Cotejo y análisis estadístico de datos; en el análisis de datos se determina el LR (Likelihood ratio o coeficiente de verosimilitud) en los casos de criminalística o su equivalente IP (índice de paternidad) en los casos de filiación, básicamente estos parámetros se pueden definir como el coeficiente de probabilidad entre dos hipótesis mutuamente excluyentes, parámetro forense que va a ser determinante en la conclusión fiable del caso, por ende la necesidad de marcadores forenses estudiados, generan un poder de discriminación suficientemente amplio, el cual va a depender en gran medida del número de microsátelites altamente polimorficos incluidos en el estudio y el número de alelos incluidos por marcador³².

Generalmente en los casos diarios que se presentan en el laboratorio forense se sugiere la utilización de 15 STRs autosómicos en casos de paternidad por trío (madre-hijo/hija y presunto padre) para obtener un valor de IP concluyente y en el caso de paternidad por dúo, también conocida como paternidad con madre ausente se obtiene un IP concluyente con un sistema de 22 STRs autosómicos³³, sin embargo siempre se debe buscar estudiar el máximo número de marcadores genéticos posibles, garantizando un mayor poder de exclusión y por lo tanto alcanzar o sobrepasar los valores umbrales establecidos por la legislación de cada país; para el caso colombiano, la legislación establece a través de la ley 721 de 2001³⁴ que para procesos de filiación de tríos (presunto padre- madre - hijo/hija) el valor de IP debe ser mínimo 1.000 garantizando una probabilidad de paternidad de 99,9% y para paternidades con madre ausente IP mínimo de 10.000 garantizando una probabilidad de paternidad de 99,99%. Resulta claro que en presencia de exclusiones aisladas, las cuales se generan por procesos mutacionales, el valor de LR se afecta negativamente al hacer la corrección del valor calculado por la tasa mutacional del marcador genético afectado, por lo tanto se propone la utilización de sistemas alternativos STRs para estos casos o en casos de paternidad por deficiencia (no se cuenta con la muestra del presunto padre) como lo propone la guía del ICBF (Instituto Colombiano de Bienestar Familiar) para pruebas de parentesco paternidad o maternidad³⁴, los cuales pueden contribuir o desvirtuar la paternidad biológica, la identidad de una persona o la uniprocendencia de un conjunto de muestras.

La nomenclatura establecida para los STRs se basa en la longitud de la unidad de repetición, usualmente se pueden encontrar STRs con unidades de repetición constituidas por un número

variable de nucleótidos, lo cual permite también clasificar estos marcadores por el número de nucleótidos presentes en la unidad de repetición como por ejemplo unidades de repetición nucleotídicas: poseen dos nucleótidos que se repiten uno tras otro, los trinucleótidos: poseen tres nucleótidos en la unidad de repetición, los tetranucleótidos: se repiten cuatro nucleótidos y los pentanucleótidos y hexanucleótidos se caracterizan por tener cinco y seis nucleótidos que se repiten respectivamente; los más empleados en genética forense son los STRs con unidades de repetición tetranucleotídicas, se debe a que STRs con unidades de repetición más cortas durante la PCR generan señales artefactuales difíciles de distinguir de las señales verdaderas y los STRs con repeticiones más largas no son las óptimas al estudiar cantidades mínimas de ADN o altamente degradado como es el caso en las muestras forenses^{30,32}.

3.2.2 Marcadores STR en el cromosoma X

Para el análisis de los marcadores STRs es importante saber las distancias genéticas y físicas de cada marcador; como se ha mencionado anteriormente para los marcadores STR ubicados en el cromosoma X, es de vital importancia saber las distancias debido a los distintos grupos de ligamiento y posibles recombinaciones; el primer mapa específico de uso forense para los STR-X fue realizado por Szibor et al¹, plasmando en un ideograma (Figura 3) las distancias físicas que fueron determinadas mediante el método RH (Mapeo de híbridos por radiación), mientras que las distancias genéticas se deben calcular mediante genealogías; sin embargo Machado y Acosta³⁵ en el año 2009 generan un mapa con distancias genéticas de 39 STR-X (Tabla 1) empleando como base el mapa de genoma humano elaborado por Matise et al³⁶ en el año 2007, el cual es nombrado como Rutgers segunda versión; durante la construcción del mapa de los 39 STR-X algunas distancias genéticas entre los pares de los cuatro grupos de ligamiento cambiaron, se encontró que la distancia genética entre los pares de los marcadores HPRTB/ DXS10101 y DXS10134/ DXS7423 también conocidos como grupos de vinculación o ligamiento 3 y 4 respectivamente, es menor a 35 cM (centiMorgan), por lo que no se pueden estimar como no vinculados; el nuevo mapa genera información precisa sobre las distancias genéticas, ampliando la base informativa sobre los STR-X.

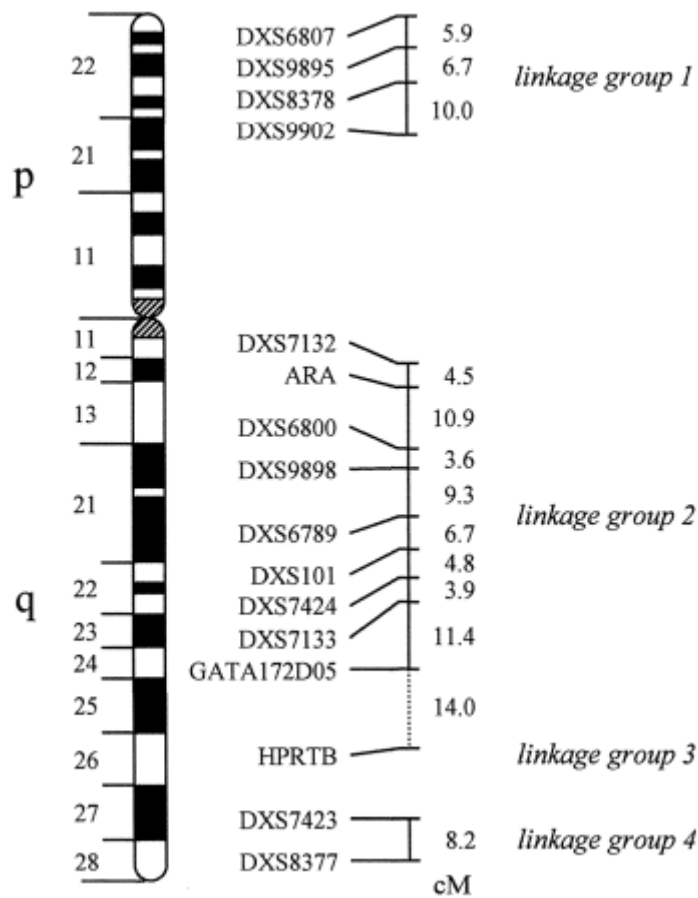


Figura 3. Ideograma con distancias físicas entre marcadores STR-X elaborada por Szibor et al¹

Tabla 1. Distancias genéticas de 39 STR-X elaborada por Machado y Acosta³⁵

Marcador	STR	Localización	Distancia Genética cM
DXS6807	4	4753382	14.7608
DXS9895	4	7387107	17.0891
DXS10135	4	9266321	20.0256
DXS8378	4	9330226	20.2111

DXS9902	4	15233537	32.3186
DXS6810	4	42803634	75.1188
DXS10076	4	48194253	85.0446
DXS10077	3	48207132	85.0611
DXS10078	4	48207132	85.0722
DXS7132	4	64572061	90.7501
DXS10079	4	66632579	90.8159
DXS10074	4	66893842	90.8311
DXS10075	4	66914898	90.8311
DXS981	4	68114084	92.8093
DXS6800	4	78567066	97.4932
DXS6803	4	86317826	99.3954
DXS9898	4	87683075	101.2904
DXS6801	4	92397828	106.0777
DXS6809	4	94824809	108.1194
DXS6789	4	95336070	108.4733
DXS6799	4	97265570	110.7108
DXS7424	3	101299672	116.1513
DXS6797	4	107367721	117.7436
DXS7133	4	108928199	118.1847
DXS6804	4	111999363	122.3232
GATA172D05	4	113061249	124.3596
DXS7130	4	118084196	130.2764
GATA165B12	4	120705649	136.1791
HPRTB	4	133443071	149.6567
DXS10101	4	133482143	149.7475
GATA31E08	4	140061921	160.5387

DXS9908	4	142768992	169.8699
DXS8377	3	149317129	183.6568
DXS10146	4	149334927	183.7198
DXS10134	4	149400732	183.9614
DXS10147	4	149414073	184.0119
DXS7423	4	149461561	184.1914
DXS10011	4	150938682	188.6987

Como se puede observar en la Tabla 1, los STR-X analizados son trinucleótidos y tetranucleótidos, las zonas sombreadas señalan los marcadores que se encuentran vinculados y la localización se basa en la posición de cada marcador desde el brazo corto (Xp) hasta el telómero que se han informado en el kit de tipificación comercial Myntipe Argus X-8³⁷ ubicados en los cuatro grupos de ligamiento, como nuevo informe de Machado y Acosta³⁵ entre los tres pares de los cuatro grupos de ligamiento, según el nuevo mapa, se encuentra que las distancias genéticas medias entre los grupos 1 y 2 es de 70.67 cM y dentro de los grupos de ligamiento 2 y 3 es de 58.91 cM; a comparación de la informada por el equipo Argus X-8³⁷ en donde la distancia genética dentro de los marcadores es menor a 1 cM y el espacio de par a par se encuentra una distancia próxima de 50 cM o más.

Una característica que resalta el empleo de marcadores STR-X al evaluarlos frente a los STR-autosómicos, en el contexto de detección de mutaciones que alteran los resultados de análisis de parentesco, es la ventaja que poseen la capacidad de detección de mutación mayor a diferencia de los autosómicos, sin embargo la detección de mutaciones va a depender de la diversidad del alelo en el locus en la población bajo estudio, siendo los marcadores más sensibles a la detección de mutación DXS10135 y DXS10101, se debe a que poseen una alta tasa de heterocigosidad, sin embargo cada población objeto de estudio se debe estimar la tasa de mutación y el nivel de detección de los microsatélites a emplear por su alto polimorfismo³⁸.

4. Diseño metodológico

Se realizó una revisión del estado de arte de artículos experimentales de aplicación de casos forenses, descripciones generales de los STR-X y Artículos sobre las frecuencias alélicas y haplotípicas de cromosoma X producto de estudios realizados en diferentes regiones de Colombia, encontrados en idioma inglés y español publicados en las bases de datos y revistas científicas de PubMed, Nature, OXFORD, la base de datos de medicina forense FSI Genetics (Forensic Science International), Sciencedirect; la información de marcadores de uso universal STR se encontraron en la base de datos National Institute of Standard and Technology NLST- STR Base (SRD-130) y marcadores del cromosoma X en específico, la base de datos Chr X- STR. org. 2.0.

4.1 Universo, población, muestra

El universo, población y muestra que fueron empleados en el trabajo, son la literatura disponible en inglés y español que se encontraron en las bases de datos generales mencionadas anteriormente. Para la búsqueda de frecuencias alélicas de STR-X en poblaciones Colombianas se empleó exclusivamente la base de datos FSI Genetics donde se reportan oficialmente las poblaciones de Bogotá (2010 y 2017), Antioquia (2007,2008 y 2017), Departamento de Bolívar (2011), Departamento de Chocó (2015), Departamento de Cauca (2017), Departamento de Santander (2017) y Departamento de Boyacá (2017).

4.2 Criterios de inclusión

- Evaluación de parámetros forenses evaluados en STR-X: LD, PD (PDF, PDM), LR y MEC
- Aplicación de STR-X en casos de paternidad por deficiencia: en tríos y dúos
- Reportes de frecuencias alélicas y haplotípicas: Nacionales con evaluación de parámetros forenses

4.3 Criterios de exclusión

- Idioma: Distinto al idioma inglés y español
- Aplicación forense: Implemento de otros marcadores como INDELS, SNP o STR-Y

5. Resultados y Discusión

5.1 Resultados de revisión bibliográfica

En la Figura 4 se presentan los resultados de la revisión bibliográfica; en los criterios de exclusión se hace una excepción de idioma frente a un artículo de relevancia debido a su actualidad informativa.

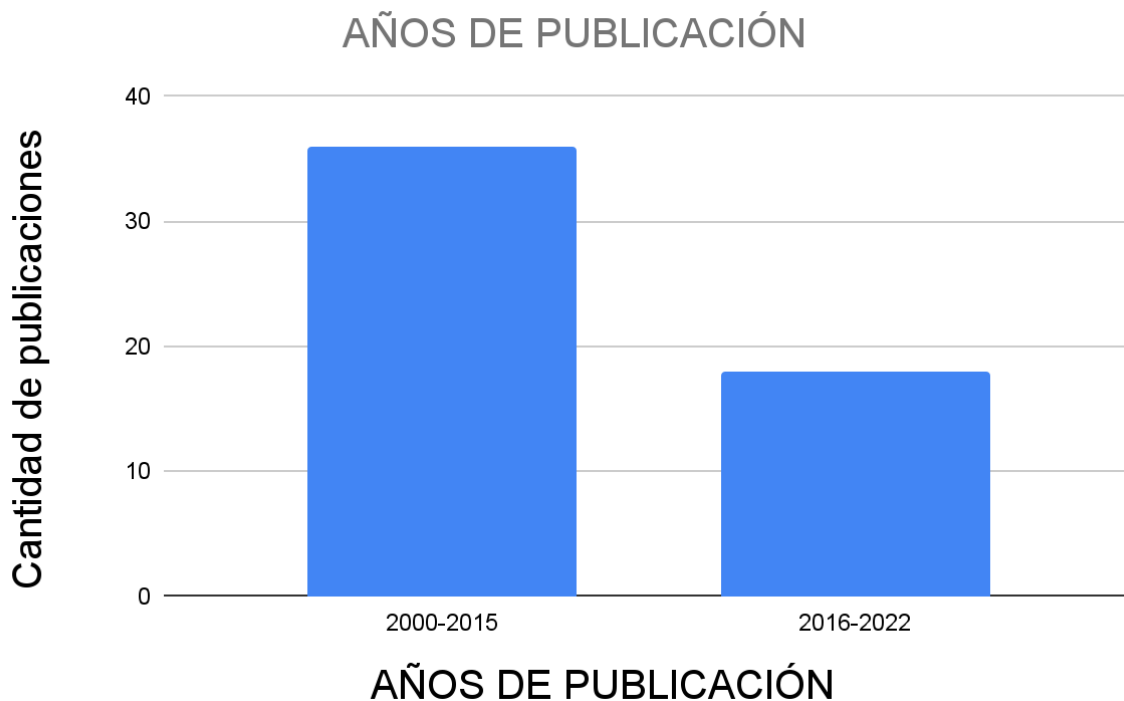


Figura 5. Rango de años por publicaciones revisadas

El 67.9% de publicaciones revisadas se obtuvieron entre los años 2000-2015 en comparación de los años siguientes hasta el año 2022 que representa el 32.1% del total de la bibliografía revisada; estos datos apoyan la afirmación de Gomes et al⁹ que en el año 2020 realizan una exhaustiva revisión bibliográfica de publicaciones relacionadas con aplicación de los STR-X en forense y en estudios poblacionales, informan que el aumento de publicaciones comenzó notoriamente desde el año 2003 hasta el año 2011, exceptuando el año 2010, después del año 2011 se evidencia una reducción de publicaciones con el año 2017 como excepción; el estancamiento de estudios publicados radica en cuestiones teóricas y analíticas como el poco entendimiento del modelo genético de transmisión y su influencia en las poblaciones, generando discrepancias en el manejo de los marcadores STR específicos de X, analizándolos como autosómicos por lo tanto los parámetros forenses como la asociación no aleatoria de alelos (LD) es deficiente o incorrecta; también añaden problemas técnicos como el genotipado debido a su compleja evolución y homología en regiones PAR y los problemas estadísticos surgen a raíz del problema teórico que se ha mencionado anteriormente; como última observación que comenta este estudio, observan que los problemas analíticos y

estadísticos pueden ser, presumiblemente las principales causas de la falta de interés y menor demanda de aplicación de casos de identificación con STR-X.

5.2 Aplicaciones forenses de STR-X

5.2.1 Aplicación en casos de paternidad

El cromosoma X al presentar características únicas en su forma de heredar (en machos un cromosoma X sin recombinación a excepción de las regiones PAR y en las hembras dos cromosomas X recombinantes) genera gran interés para su uso en genética de poblaciones y casos de paternidad complejos o por deficiencia, casos de identidad por pérdida en desastres masivos o desaparecidos y casos de delito sexual, empleando como marcadores de preferencia los STRs por su alta capacidad de discriminación y amplia estandarización².

El uso forense de marcadores STR-X se desarrolló a partir de prácticas en genética clínica debido a una amplia herencia ligada al cromosoma X de distintas enfermedades como la hemofilia, la distrofia muscular de Duchenne y la deficiencia de Glucosa-6-Fosfato-Deshidrogenasa (6GPD)². El análisis de vinculación en el cromosoma X se facilita debido al principio en el que en el estado homocigoto en las mujeres y hemicigoto en los hombres hace que estos últimos expresen una característica o gen defectuoso (cuando hablamos de enfermedades ligadas al sexo) por la única presencia de un cromosoma X, ello se debe a que los alelos de todos los loci relevantes se unifican en un haplotipo y las mujeres al ser portadoras gracias a la presencia de dos cromosomas X en uno de los cuales porte el gen defectuoso lleve a la mitad de su descendencia (por evento de recombinación femenina) este gen defectuoso y la mitad de su descendencia femenina vuelvan a ser portadoras de este defecto o característica, cuya misma forma de heredar dará suceso a que su descendencia masculina tenga una expresión del gen defectuoso o característica (al poseer solo un cromosoma X), por lo anterior, cuando hablamos de características únicas ligadas al cromosoma X, durante el análisis de parentesco los STRs empleados sean de mayor relevancia².

En casos especiales en donde la principal herramienta molecular en el análisis de identificación forense y pruebas de paternidad -hablando concretamente de los STR autosómicos- no se pueda dar una conclusión de caso, es necesario el uso de marcadores adicionales ubicados en regiones no recombinantes del genoma, como en el cromosoma Y, ADN mitocondrial (mtDNA) y más empleados recientemente los ubicados en el cromosoma X; el uso de STR-X mejora las herramientas disponibles en el análisis de parentesco complejo⁹. Se ha encontrado que el mayor uso que se le ha dado a los STR-X son el cosas de parentesco por deficiencia, donde la muestra de ADN de alguno de los padres no se encuentra disponible; en escenarios donde se cuestiona una relación biológica de padre e hija, relación de medio hermanas en donde el padre es el pariente común, escenarios de parentesco complejo como relaciones con parientes consanguíneos y relaciones entre madre e hijo y abuela- nietas⁵. Estudios que se centran en la resolución de casos de paternidad por deficiencia³⁹⁻⁴¹, evidencian que la figura clave es la madre del presunto padre, es decir, la presunta abuela y su reconstrucción (en caso de hacerlo) se basa en la información cromosómica de sus otros hijos hasta cierto punto, si la abuela posee varias hijas, se puede determinar el origen parental de la mayoría de sus alelos X y al tener varios hijos varones la situación es más informativa y el estado de heterocigota u homocigota determina la cantidad de información y su relevancia en la construcción cromosómica, siendo el estado heterocigoto más favorable para el caso².

En los casos de paternidad que involucran relaciones consanguíneas (entre padre putativo y hermanos), el poder de exclusión (PD) es más alto con STR-X a diferencia de los autosómicos, se debe a que los presuntos padres putativos padre-hijo no comparten alelos idénticos por descendencia o IBD⁴² (cuando los alelos de diferentes sujetos descienden del mismo alelo ancestral, se dice que pueden ser consanguíneos complementado con al evaluación del coeficiente de ancestría)^{21,43}. Algunos casos de análisis de parentesco, donde se encuentran dos hermanas biológicas, heredan el mismo haplotipo X paterno, sin embargo, el elemento X heredado por parte materna se recombina lo cual hace que las hermanas puedan diferir en la constitución genética de su cromosoma X transmitido por vía materna; como lo demostró Bobillo et al⁴⁴ en su estudio de casos complejos de parentesco, se observa una alta información en exclusión de maternidad entre dos hermanas biológicas que se encuentran en disputa con una presunta hija, el análisis de 19 STR autosómicos solo arrojó una exclusión frente a una de las hermanas, para reforzar los resultados se estudiaron 10 STR-X de los cuales se presenta exclusión en cinco de diez marcadores, permitiendo resolver

a su vez el caso de maternidad, por exclusión de una de las presuntas madres; este estudio es uno de los pocos en donde se emplean STR-X en casos de maternidad (madre-hija) debido a la anterior mención sobre su forma de herencia de madre a hija; aunque el análisis de estos microsátélites sea más complejo entre mujeres, su poder de exclusión no disminuye significativamente.

Se encontró casos de aplicación en donde no se cuenta con la muestra de ADN del presunto padre, en donde emplean ADN de la presunta abuela paterna, Serra et al⁵ presenta un caso de paternidad por deficiencia en el cual se analizan 22 STR autosómicos del presunto abuelo, abuela y de la madre putativa junto con la hija (la cual se cuestiona la paternidad), se encontraron tres incompatibilidades, que daría como conclusión un caso de exclusión, sin embargo, al no contar con la muestra de ADN del presunto padre se dificulta su exclusión, al emplear 15 STR-X se verifican nueve incompatibilidades entre los perfiles genéticos de la presunta abuela y la niña en disputa, por lo tanto este último análisis refuerza de manera segura la exclusión definitiva del presunto padre; estos casos de aplicación demuestran la relevancia y pesadez de los STR-X en casos de paternidad donde no hay suficiente información con familiares de primer grado de consanguinidad.

La aplicación de STR-X no es exclusivo para casos de paternidad por deficiencia, Ciro et al⁴⁵ presenta un caso particular de maternidad por deficiencia, en el cual la existencia de presuntos medio hermanos maternos y la posible tía biológica materna (Figura 6) son cruciales para la resolución de este caso, la particularidad de este caso recae en que los posibles medio hermanas y medio hermano provenían de diferentes padres y una posible madre putativa en común, por la falta de los familiares de primer grado de consanguinidad (presuntos padres), se inferno los haplotipos X heredados de los presuntos abuelos maternos mediante el análisis del perfil genético de la presunta tía biológica de dos medio hermanas, se construyó las genealogías mediante el uso de 15 STR-autosómicos y 12 STR-X, el análisis concluyó la posible relación entre medio hermanos debido a que la presunta tía y la presunta madre pueden heredar haplotipos X parcialmente coincidentes maternos, lo que a su vez las medio hermanas pueden heredar haplotipos X de los abuelos maternos y compartir parcialmente con los haplotipos de la tía biológica; en este caso los STR-X cobran relevancia por su específica forma de herencia entre individuos, se resalta estudios complementarios sobre posibles mutaciones o probabilidad de recombinación entre intra o extra grupos de ligamiento.

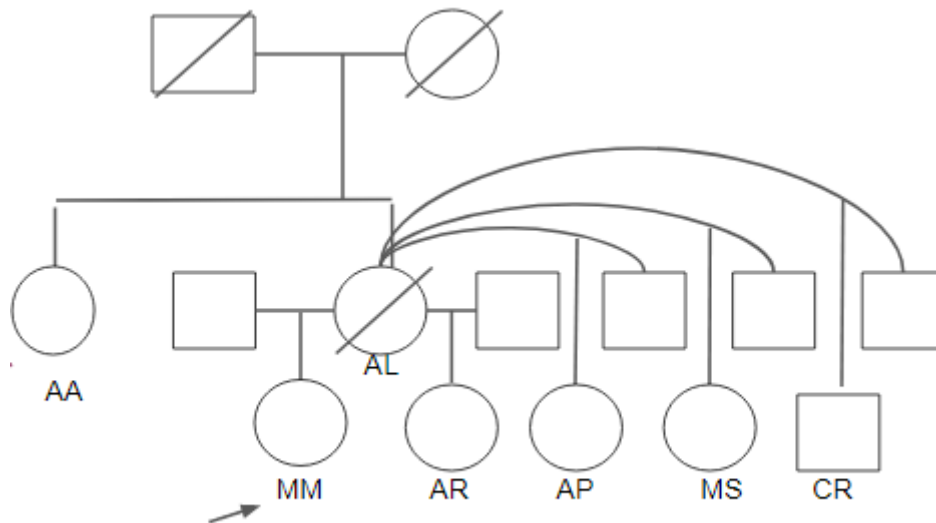


Figura 6. Ilustración de pedigrí de caso presentado por [Ciro et al⁴⁵](#). Elaboración propia.

En la Figura 6 se observa la ilustración de pedigrí de caso de maternidad por deficiencia⁴⁵ en el que el sujeto probando es una mujer (MM) que busca si tiene relación consanguínea con dos medio hermanas maternas (AR y AP) que viven con su tía biológica (AA) hermana de la presunta madre muerta (AL) y dos sujetos adicionales MS y CR (presuntos medio hermanos de MM) para mirar si son sus medio hermanos o están vinculados por consanguinidad a AL; el pedigrí se construyó con ayuda del software PROGNEY⁴⁶.

Se ha encontrado casos de aplicación de paternidad con relaciones consanguíneas, en donde el presunto padre tiene una relación consanguínea con con la presunta hija-nieta, el nivel informativo que se obtiene en estos casos con el uso de STR-X resulta de mayor utilidad como lo ha demostrado Toscanini et al⁴⁷, el caso presenta una presunta paternidad que reclama una mujer, el presunto padre es el tío paterno de la mujer, el análisis rutinario de STRs autosómicos (17 STRs empleados) arroja una incompatibilidad en los 17 marcadores y una mutación germinal paternal, siendo incluso el caso de exclusión, al analizar 10 marcadores STR-X se encuentran seis incompatibilidades excluyendo de manera clara al tío paterno como presunto padre biológico de la mujer, el recurso auxiliar de estos marcadores es conveniente en casos particulares donde se sospecha que el presunto padre tiene una relación

consanguínea con la presunta hija; en este caso se observa que, aunque el análisis de los STR autosómicos da con seguridad el caso de exclusión, los STR-X dan peso adicional y seguro a la exclusión del caso como lo recomienda la Comisión de ADN de la Sociedad Internacional de Genética Forense por sus siglas en inglés “ISFG”, donde da como recomendación el uso de STR-X en casos donde los STR-autosómicos no dieran un caso concluyente y el presunto padre estén emparentado por consanguinidad (incesto)⁸.

En el año 2003 Szibor et al¹, fue el primero en proponer de manera amplia el uso y el alcance de los marcadores STR-X en pruebas rutinarias de parentesco en el laboratorio forense, describiendo 17 STR-X, los cuales no muestran peculiaridad alguna frente a su uso; los parámetros a evaluar que se proponen, se presentan a continuación y sus cálculos propuestos se representan en la Figura 7 que el grupo ha recolectado y aprobado para su uso.

Desequilibrio de ligamiento (LD):

Se define como propiedad de algunos alelos en diferentes loci de las poblaciones genéticas de no segregarse (permanecen juntos) de manera independiente a la otra generación, pasando como conjunto⁸. Szibor et al¹ define la funcionalidad de LD como la medición de la desviación de las frecuencias de haplotipos específicas de la población del producto de las frecuencias de los alelos correspondientes; es decir que marcadores que se encuentren muy cerca medido en distancias genéticas (<50cM)⁴⁸ se deben tratar como un conjunto vinculado, es decir, como haplotipos⁹. Para calcular si los marcadores se encuentran en LD o no, puede realizarse una comparación de las frecuencias de los haplotipos observados con las frecuencias esperadas según datos de alelos de la población en estudio y como sugiere ISFG⁸ se emplean software especializados como Arlequin o recientemente el software gratuito FamlinkX⁴⁸ para esta tarea.

Probabilidad de exclusión media (MEC):

García et al⁵⁰ lo define como la media de los poderes de exclusión que han sido observados para cada una de las posibilidades o hipótesis de compatibilidad entre madre e hija, en casos donde se ha tipado u observado con anterioridad los alelos de la madre e hija. Ferrer et al⁴⁹ lo define de manera más clara mediante su estudio de 10 STR-X en una población venezolana, como la probabilidad de exclusión que posee cada marcador empleado para excluir a un

presunto padre cuando se ha analizado o tipificado la madre y la hija; el MEC se puede evaluar tanto en casos de tríos con hijas y dúos (padre-hija/ abuela paterna-nieta)^{1,49}. Se dice los sistemas STR-X al poseer un MEC más alto en casos de paternidad por deficiencia, son considerados superiores a los marcadores autosómicos².

Poder de discriminación (PD):

Ferrer et al⁴⁹ define PD como parámetro forense que determina la probabilidad de que un marcador o sistema de marcadores tengan la capacidad de diferenciar genéticamente a individuos no relacionados entre sí, que han sido tomados al azar entre la población de estudio. En términos de casos de paternidad, con uso de STR-X, García et al⁵⁰ lo define como la probabilidad de que un padre sea incompatible con una madre e hija, es decir, aquella probabilidad de que el padre no tenga en su genotipo el alelo o alelos que existen en la hija y no son aportados por la madre. Para cada marcador STR-X empleados, el PD va a variar entre sexos, siendo más alto en mujeres que en hombres^{49,51}.

Tasa de mutación:

Biológicamente suelen ocurrir mutaciones debido al deslizamiento de la cadena durante el evento de replicación del ADN, son el principal mecanismo de polimorfismos que se ha observado en microsatélites humanos⁵², en casos de parentesco es de gran relevancia contar con las tasas de recombinación y mutación para el abordaje adecuado de los posibles desajustes que se producen debido a eventos mutacionales^{52,53}. Las tasas de mutación se pueden estimar mediante la proporción de transferencia de alelos, que resultan en incompatibilidades mendelianas en casos de paternidad en dúos o tríos o mediante el análisis de árboles genealógicos grandes⁵³; o como lo propone Diegoli et al⁵² mediante la evaluación de un número amplio de meiosis y la investigación de dependencia de las tasas de mutación del origen, longitud y estructura del alelo, la operación que definieron fue el número de mutaciones (observadas) dividido por el número total de meiosis.

Para los STR-X descritos, en los cálculos de MEC van a variar a partir del desarrollado para los autosómicos, con STR-X se puede calcular MEC en casos de dúo y tríos; en dúos de presunto padre-hija sin tener genotipo de la madre, pruebas de maternidad en dúo presunta madre-hijo; Szibor et al¹ encuentran que el cálculo de MEC autosómico para tríos, también es de utilidad en casos de deficiencia en donde se utiliza la información de la presunta abuela paterna, al comparar el MEC autosomal (casos de trío donde involucre una hija) y el MEC específico para casos de trío con STR-X no vinculados (específicamente con 3 STR-X: DXS9895, DXS7132, GATA172D05) se demuestra con un MEC de 0.694 (los valores obtenidos de MEC se deben comparar entre marcadores con la misma población de estudio, no se encuentran valores estandarizados) para STR-X en casos de trío con presencia de una hija, su mayor eficiencia a comparación de los STR-autosómicos. Las tasas de mutación que se presentan en el cromosoma X, tienen un promedio de 2.09×10^{-3} por meiosis, estimación similar para los autosómicos¹; cuando los marcadores presentan un LD alto, las frecuencias haplotípicas se deben estimar a partir de la población en estudio y no a partir de la inferencia de las frecuencias alélicas¹.

Actualmente Szibor et al⁵⁴ han creado una base de datos exclusiva para toda información con fines forenses sobre los STR-X, en la cual, incluye el ideograma con los marcadores actualmente empleados del cromosoma X (Figura 8) y la frecuencia de haplotipos de distintas poblaciones, información que ha sido extraída de diferentes literaturas y equipos de prácticas⁵⁴, sin embargo, se ha observado que la información ha sido limitada a pocas poblaciones, reduciendo la base de datos publicada.

No.	Formula
I	$\sum_i f_i^3 (1 - f_i)^2 + \sum_i f_i (1 - f_i)^3$ $+ \sum_{i < j} f_i f_j (f_i + f_j) (1 - f_i - f_j)^2$
II	$\sum_i f_i^3 (1 - f_i) + \sum_i f_i (1 - f_i)^2$ $+ \sum_{i < j} f_i f_j (f_i + f_j) (1 - f_i - f_j)$
III	$1 - \sum_i f_i^2 + \sum_i f_i^4 - \left(\sum_{i < j} f_i^2 \right)^2$
IV	$1 - 2 \sum_i f_i^2 + \sum_i f_i^3$
V	$1 - 2 \left(\sum_i f_i^2 \right)^2 + \sum_i f_i^4$
VI	$1 - \sum_i f_i^2$

Figura 7. Cálculo de parámetros forenses aceptados por Szibor et al¹. **I.** MEC para marcadores autosómicos en trío. **II.** MEC para marcadores STR-X en tríos con hijas. **III.** MEC para STR-X en tríos con hijas (otra versión propuesta). **IV.** MEC para marcadores STR-X en casos de dúo padre-hija. **V.** Cálculo de PD (poder de discriminación) en mujeres con STR-X. **VI.** Cálculo de PD en hombres con STR-X. f_i (f_j): Frecuencias de población de los marcadores de alelos i^{th} (j^{th}).

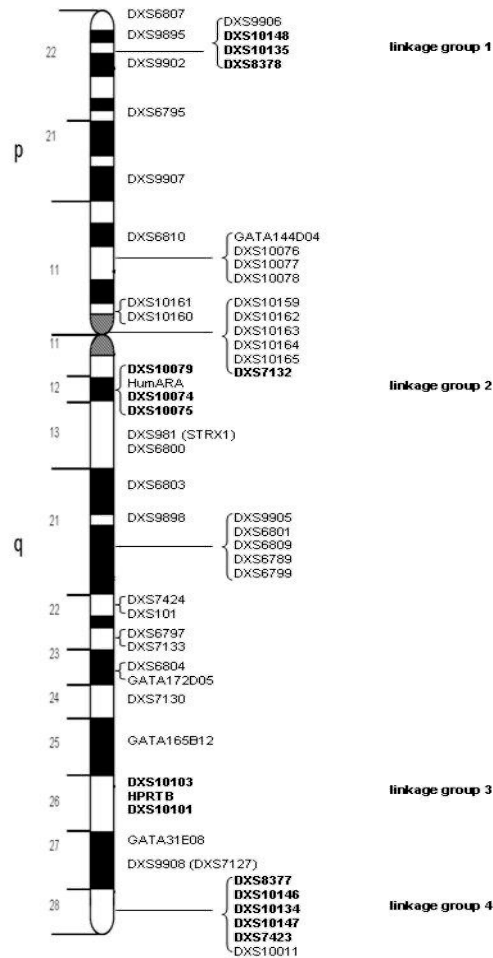


Figura 8. Ideograma de STR-X empleados en laboratorio forense⁵⁴.

Los cuatro grupos de ligamiento representados en la Figura 8, cambian con respecto a los primeros grupos reportados por Szibor et al¹, se deben tener cuenta de manera especial por su relevancia y falla de cálculo como conjunto y no de manera individual como lo menciona Gomes et al⁹. Para considerar que los cuatro grupos de ligamiento son haplotipos, los marcadores involucrados se extienden por menos de 0,5 cM (representando un haplotipo estable para su análisis) y la recombinación meiótica dentro de estos grupos es inferior al 0.5%, sin embargo la confirmación física de los grupos es sugerible¹.

5.2.2 Aplicaciones en genética de poblaciones

Se ha encontrado que una de las aplicaciones más comunes en el área forense, es el estudio de poblaciones, este se realiza con el fin de obtener una base de datos enriquecida y relevante, para garantizar el poder cuantificar una coincidencia entre dos o más perfiles presuntos (dependiendo del caso) y, calcular las frecuencias de alelos o haplotipos específicos de la población a la cual pertenecen los sujetos analizados^{21,43}. Pocas bases poblacionales se han encontrado para marcadores STR-X en comparación con STR-Y o autosómicos, de las cuales la mayoría se centran en poblaciones caucásicas o europeas²¹; en latinoamérica se ha encontrado publicaciones principalmente en países como Argentina, Brasil y México, con bases de datos robustas⁵⁵⁻⁵⁷ a comparación de Colombia que ha obtenido pequeñas bases de frecuencias alélicas con un número limitado de poblaciones¹⁰⁻¹⁶; se ha observado que el país latinoamericano con una base de datos relevante y robusta que ha sido implementada en la página web de Szibor et al⁵⁴ es Brasil, seguido de Argentina con el estudio reciente (2019) realizado por García et al⁵⁶ que pretende ser una base representativa de toda la población Argentina incluyendo sus regiones, manejando para datos de segregación 457 casos de dúos padre-hija.

Schaffner¹⁸ en el año 2004 describe cualidades útiles en genética población del cromosoma X, como el estudio de sus haplotipos ha contribuido a estudios antropológicos, específicamente filogenéticos que contribuyen al amplio de debate sobre el origen humano fuera de África o multirregional; destaca su uso en el desarrollo histórico por su independencia entre loci o su unión entre ellos, al igual que su particular evolución.

5.2.3 Aplicaciones más allá de las pruebas de parentesco

Otras aplicaciones forenses detalla He et al⁵⁸ donde propone el uso de STR-X en muestras mixtas masculinas, debido a la utilidad universal de marcadores autosómicos y del cromosoma X en este caso, se decide realizar una comparación de rendimiento y evaluación de PD y separación de muestras, empleando 17 STR-X en muestras mixtas masculinas y 20 STR-autosómicos con el fin de probar que los marcadores STR-X son eficientes en casos penales, donde impliquen muestras mixtas masculinas; se obtiene como resultado que 93.6%

de los loci empleados determinados por los STR-X en muestras mixtas, se logra separar 26 de 45 mezclas con exactitud. Este estudio probatorio revela un uso adicional de los STR-X en casos penales, con buen resultado.

Ocasionalmente se presentan casos particulares en los cuales se involucran paternidades con restos humanos, la genotipificación de los involucrados en el caso, mediante el uso de STR-X como marcadores auxiliares, complementan la conclusión segura del caso como lo demuestra Silva et al⁴¹ al asociar los valores de LR (Razón de verosimilitud) entre marcadores autosómicos y exclusivos del cromosoma X, mediante marcadores X-hexaplex STR con altas probabilidades (>98%) confirman la resolución de relaciones incluso con restos humanos. La Sociedad Internacional de Genética Forense por sus siglas en inglés ISFG, en sus pautas publicadas en el año 2017, sobre el uso de STR-X en análisis de parentesco⁸, aprueba la mezcla de LR individuales de STR-autosómicos y STR-X solo cuando las hipótesis sean equivalentes, claramente definidas, contando al mismo tiempo que la subestructura y LD en alelos autosómicos y del cromosoma X no afecten el LR o no jueguen ningún papel en el análisis.

Las variadas aplicaciones de STR-X se extiende hasta en los casos de identificación de personas desaparecidas, casos en los cuales es crucial la participación de hermanos y hermanas, cuando no es posible la obtención de las muestras de los principales familiares consanguíneos (madre y/o padre), por lo tanto, al emplear solo STR- autosómicos dificulta la resolución del caso por incompatibilidades analíticas; al emplear STR-X como auxiliares y al combinar el LR teniendo en cuenta las estipulaciones anteriormente mencionadas, el LR es superior a los analizados individualmente, dando conclusos casos complejos; incluso se ha demostrado su eficiencia en pruebas especiales de paternidad inversa (con la madre) con identificación de personas desaparecidas, como lo demuestra Alzate et al⁵⁹ y Barbaro et al⁶⁰.

Los STR-X se han aplicado en casos de delito sexual complejos, por el hecho, de que los STR-autosómicos en muestras mixtas no llegan a definir el caso de exclusión o no y los marcadores auxiliares Y (en caso de participación masculina familiar) no arrojan datos concluyentes; los STR-X pueden interpretar de manera correcta las mezclas (muestras mixtas), adicionalmente permite el reconocimiento entre hermanos de la misma madre y se debe por la transmisión haploide materna a sus hijos varones como lo demuestra Lancia et al³⁸.

5.3 Marcadores STR-X en Colombia.

En Colombia, los recursos bibliográficos con respecto a la implementación de STR-X en la práctica forense son reducidos; por lo tanto, considerando que Colombia es un país diverso en poblaciones, las pocas frecuencias alélicas publicadas no son datos representativos para considerar a nivel nacional como los estudios realizados por García et al⁵⁶ en Argentina y Martins et al⁵⁵, sin embargo, se pueden emplear en las poblaciones que fueron objeto de estudio. Las poblaciones estudiadas de las que se ha obtenido reportes de frecuencias alélicas mediante el uso de STR-X son provenientes del Departamento de Antioquia^{10,11,16}, Bogotá D.C^{16,12}, Departamento de Bolívar¹³, Departamento del Chocó¹⁴, Departamento del Cauca¹⁶, Departamento de Santander¹⁶ y región Cundiboyacense¹⁵.

Los datos de las frecuencias alélicas reportadas en estas poblaciones fueron compiladas y registradas en una tabla excel (Tabla 2), para cada marcador registrado en diferentes años con las mismas poblaciones; los datos reportados en el Departamentos de Antioquia, Bogotá D.C, Bolívar, Chocó, Cauca y región Cundiboyacense se basa en poblaciones femeninas y masculinas, por lo tanto se analizan PD, MEC para ambos sexos correspondientemente; Builes et al¹¹ determinan la frecuencia alélica de tres marcadores STR-X (DXS6797, DXS6800, HPRTB) en hombres, frecuencias que son agregadas y comparadas por las reportadas por Gusmao et al¹⁰ y las reportadas por Builes et al¹⁶ en el año 2017, de manera similar se comparó las frecuencias reportadas en Bogotá D.C por Fuentes et al¹² y Builes et al¹⁶. La recopilación de las frecuencias alélicas poblacionales colombianas ayudan a construir una base de datos unificada de frecuencias alélicas STR-X en el país, para su uso estadístico en casos forenses (paternidad por deficiencia, delitos sexuales, identificación de personas) que lo requieran.

Siendo Colombia un país en el cual se realiza en promedio 11.000 pruebas de paternidad al año⁶¹; donde se registran 18.054 casos de presuntos delitos sexuales (año 2020), lo que conlleva a una alta demanda de pruebas genéticas en casos de presunto delito sexual⁶²; por otra parte Colombia es un país que sufre el flagelo de la desaparición forzada, cuyas cifras para el actual año (2022) de enero a julio se reporta un promedio de 3.572 desaparecidos nacionales de los cuales 121 se encontraron muertos, 1.180 vivos y 2.271 siguen sin aparecer⁶³, es de resaltar que en la mayoría de la casuística antes enunciada se puede aplicar

el potencial de discriminación (PD) de los marcadores STR-X, como ayuda para dar una respuesta a la autoridad, de manera tal que el juez pueda tomar una decisión en base a una prueba científica, para resolver cada uno de los procesos jurídicos de la naturaleza antes enunciada, y así contribuir a impartir o administrar justicia en una sociedad que la pide a gritos.

Tabla 2. Frecuencias de alelos con marcadores STR-X en poblaciones colombianas.

POBLACIÓN AÑO		Antioquia 2007	Antioquia 2008	Antioquia 2017	Bogotá D.C 2010	Bogota D.C 2017	Dep.Bolivar 2011	Dep. Choco 2015	Dep. Cauca 2017	Dep. Santander 2017	Dep. Boyaca- Tunja 2017
	N	535	342*	806	200	806	190*	285	535	535	251
	STR-X										
	DXS8378										
Alelos	[ATAG]										
8					0.005	0.0050	0.0036				
9			0.003	0.0099	0.01	0.0150	0.0072	0.0024	0.0200	0.0049	0.0083
9.3						0.0100					
10			0.485	0.5050	0.485	0.5200	0.4552	0.3191	0.5550	0.4657	0.4917
10.3						0.0050					
11			0.292	0.2426	0.245	0.2150	0.3047	0.3735	0.2500	0.2549	0.2818
11.3						0.0050					
12			0.211	0.2327	0.225	0.2000	0.2258	0.2766	0.1450	0.2549	0.1934
13			0.009	0.0099	0.03	0.0250	0.0036	0.0284	0.0300	0.0196	0.0221
15											0.0028

	DXS9902										
7							0.0072				
8							0.0143				
9			0.006		0.01		0.0251	0.0449			
10			0.018		0.03		0.3907	0.0520			0.0193
11			0.424		0.295		0.3835	0.3168			0.2928
11.1					0.09						
12			0.319		0.29		0.1720	0.3593			0.4309
12.1			0.009		0.085			0.0024			
13			0.213		0.145		0.0072	0.2151			0.2376
13.1			0.003		0.015						
14			0.009		0.035			0.0095			0.0166
15											0.0028
	DXS7132										
9	[TAGA]				0.07						
10					0.01						
11			0.015	0.0198	0.135		0.0036	0.0095	0.0050	0.0098	0.0111

12			0.082	0.1238	0.235	0.0450	0.0502	0.0449	0.0300	0.0931	0.0552
12.3									0.0100		
13			0.240	0.2030	0.155	0.2500	0.2545	0.3097	0.1550	0.2549	0.1796
13.3									0.0100		
14			0.336	0.3168	0.205	0.3050	0.3763	0.3641	0.2400	0.2892	0.2845
14.3										0.0098	0.0028
15			0.254	0.2178	0.165	0.2400	0.2115	0.2199	0.3250	0.2059	0.3066
15.3			0.003						0.0050	0.0147	0.0249
16			0.050	0.0891	0.01	0.0850	0.0824	0.0307	0.1300	0.0735	0.0773
16.3			0.003	0.0050	0.01	0.0050	0.0072	0.0047	0.0200	0.0196	0.0055
17			0.018	0.0248	0.005	0.0600	0.0143	0.0095	0.0300	0.0098	0.0359
17.3									0.0150	0.0196	
18								0.0071	0.0050		0.0083
18.2									0.0050		
18.3									0.0150		
19						0.0100					0.0083
	DXS9898										
6								0.0024			
7			0.006					0.0047			

8					0.01						
8.3			0.143		0.115		0.1505	0.0686			0.1050
9			0.003					0.0165			
10			0.032		0.02		0.0430	0.0993			0.0055
11			0.123		0.06		0.1362	0.1111			0.0718
12			0.249		0.34		0.2867	0.4232			0.2707
13			0.313		0.275		0.2473	0.1868			0.3785
13.3					0.07			0.0118			
14			0.129		0.105		0.1219	0.0733			0.1519
14.3					0.005			0.0024			
15			0.003				0.0143				0.0166
	DXS6809										
27								0.0024			
28			0.018		0.005		0.0036	0.0142			0.0028
29			0.020		0.015		0.0287	0.0307			0.0111
30			0.044		0.01		0.0466	0.0591			0.0249
31			0.114		0.105		0.0968	0.1111			0.0773
32			0.152		0.155		0.1792	0.1608			0.1077
33			0.380		0.38		0.3047	0.2813			0.3950

34			0.196		0.225		0.2294	0.1678			0.2735
35			0.038		0.075		0.0681	0.1135			0.0773
36			0.015		0.02		0.0287	0.0426			0.0249
37			0.012		0.005		0.0036	0.0165			0.0055
38			0.012		0.005		0.0108				
	DXS6789										
12					0.005						
13								0.0024			
14			0.023		0.02			0.0189			0.0028
15			0.073		0.045		0.1111	0.1560			0.0249
16			0.067		0.115		0.1111	0.1206			0.1077
17			0.006		0.03		0.0036	0.0095			0.0138
18			0.012		0.005		0.0036	0.0307			0.0083
19			0.047		0.04		0.0753	0.0638			0.0525
20			0.465		0.415		0.3333	0.2459			0.4613
21			0.175		0.205		0.2258	0.2057			0.2044
22			0.099		0.095		0.1039	0.1324			0.0884
23			0.021		0.025		0.0287	0.0095			0.0359
24			0.012				0.0036	0.0047			

	DXS7133										
6											0.0028
7					0.005						
8					0.01		0.0036	0.0047			0.0028
9			0.553		0.565		0.4186	0.1702			0.5773
10			0.132		0.165		0.1402	0.1679			0.1768
11			0.269		0.23		0.3803	0.5745			0.2182
12			0.044		0.02		0.0323	0.0733			0.0166
13			0.003		0.005		0.0215	0.0095			0.0055
14							0.0036				

	GATA172D05										
6			0.161		0.085		0.1971	0.1726			0.0967
7			0.012		0.005		0.0143	0.0355			
8			0.175		0.18		0.1434	0.1702			0.1547
9			0.053		0.04		0.1649	0.2931			0.0359
10			0.316		0.27		0.1541	0.1418			0.3039

11			0.202		0.32		0.2366	0.1348			0.2541
12			0.082		0.1		0.0896	0.0520			0.1436
13											0.0055
16											0.0028
19											0.0028
	GATA31E 08										
5							0.0036				
6							0.0036				
7							0.1577	0.0142			
8			0.012		0.005		0.0609	0.0355			
9			0.205		0.1		0.1900	0.1489			0.11602
10			0.020		0.05		0.3584	0.1702			0.0304
11			0.155		0.185		0.1577	0.0946			0.165746
12			0.316		0.445		0.0681	0.2884			0.508287
13			0.213		0.17			0.1702			0.129834
14			0.079		0.045			0.0686			0.044199
15								0.0095			0.005525

	DXS7423										
8	[TGGA]							0.0024			
12			0.003		0.005						
13			0.035		0.03		0.0502	0.0662			0.013812
14			0.339		0.3		0.3513	0.4232			0.328729
15			0.392		0.45		0.3978	0.3783			0.428177
16			0.111		0.095		0.1254	0.0851			0.082873
17			0.120		0.12		0.0753	0.0449			0.1464
	DXS6797										
18		0.0428									
19		0.0050									
20		0.0176									
21		0.1587									
22		0.3149									
23		0.2821									
24		0.0982									
25		0.0529									
26		0.0227									

27		0.0025									
28		0.0025									
	DXS6800										
16		0.5045									
17		0.0134									
18		0.1448									
19		0.2507									
20		0.0134									
21		0.0701									
22		0.0030									
	HPRTB										
6	[ATCT]	0.1461									
7		0.0126									
8		0.1738									
9		0.0529		0.0099					0.0050	0.0049	
10		0.3224							0.0100	0.0098	
11		0.1914		0.0891		0.0500			0.0550	0.0784	

12		0.1008		0.2327		0.2700			0.1800	0.2598	
13				0.3069		0.4200			0.3950	0.3284	
14				0.2475		0.2050			0.2950	0.2206	
15				0.1040		0.0500			0.0500	0.0833	
16				0.0099		0.0050			0.0100	0.0098	
17										0.0049	
	DXS10148										
13.3									0.0150	0.0049	
17				0.0099		0.0200			0.0050	0.0098	
17.3									0.0100		
18				0.2921		0.3350			0.2550	0.2990	
19				0.0198		0.0300			0.0150	0.0098	
20				0.0248					0.0100	0.0049	
21				0.0050		0.0050					
22									0.0050	0.0196	
22.1				0.0248		0.0100				0.0049	
23				0.0297					0.0300	0.0147	
23.1				0.0347		0.0500			0.0100	0.0343	
24									0.0200	0.0147	

24.1				0.0990		0.1300			0.0800	0.1373	
25.1				0.1238		0.1050			0.1600	0.1667	
26									0.0050		
26.1				0.1139		0.1650			0.1750	0.1618	
26.2				0.0050							
27.1				0.0792		0.0800			0.1500	0.0735	
28				0.0050							
28.1				0.0842		0.0350			0.0400	0.0294	
29										0.0049	
29.1				0.0248		0.0250			0.0100	0.0049	
30				0.0050					0.0050		
30.1				0.0050		0.0050					
31										0.0049	
31.1						0.0050					
32				0.0050							
34				0.0099							

	DXS10135										
11	[AAGA]									0.0049	
13				0.0050							
15				0.0297		0.0050			0.0300	0.0147	

16				0.0248		0.0450			0.0450	0.0294	
17				0.0149		0.0150			0.0300	0.0245	
17.1				0.0050					0.0050		
18				0.0297		0.0500			0.0450	0.0637	
18.1				0.0149						0.0049	
19				0.0396		0.0450			0.0750	0.0735	
19.1				0.0297		0.0050			0.0050		
20				0.1287		0.1200			0.0650	0.0735	
20.1				0.0050		0.0050				0.0245	
20.2				0.0050							
21				0.1139		0.1250			0.0950	0.0882	
21.1						0.0050			0.0050	0.0049	
22				0.0891		0.1150			0.1000	0.0882	
22.3									0.0050		
22.1				0.0099							
23				0.0842		0.0950			0.0900	0.0833	
23.1				0.0099					0.0050		
24				0.0644		0.1150			0.0850	0.0882	
24.1				0.0050							
24.2									0.0050		
25				0.0495		0.0650			0.0650	0.0784	

26				0.0495		0.0300			0.0700	0.0637	
27				0.0792		0.0450			0.0350	0.0539	
28				0.0347		0.0500			0.0428	0.0490	
29				0.0149		0.0200			0.0250	0.0686	
29.3									0.0050		
30				0.0198		0.0150			0.0050	0.0049	
31				0.0149		0.0150			0.0200	0.0049	
32				0.0050		0.0050			0.0200		
33						0.0100				0.0049	
33.2				0.0050							
34.1				0.0050							
35.2				0.0099					0.0050		
36.2									0.0100	0.0049	
37									0.0050		
38.2									0.0050		
39.2				0.0050							
	DXS10079										
12									0.0050		
13				0.0050		0.0050			0.0150		

14				0.0693		0.0850			0.1450	0.0833	
15				0.0446		0.0600			0.0700	0.0441	
16				0.0248		0.0200			0.0200	0.0049	
17				0.0198		0.0300			0.0100	0.0441	
18				0.1139		0.0850			0.0350	0.0931	
19				0.2178		0.1750			0.1200	0.1814	
20				0.2277		0.2850			0.2950	0.2598	
21				0.1089		0.1350			0.1800	0.2206	
21.1						0.0050					
21.2						0.0100					
22				0.1139		0.0900			0.0900	0.0539	
23				0.0396		0.0150			0.0150	0.0098	
24				0.0149						0.0049	
	DXS10074										
6	[AAGA]					0.0050					
7				0.0495		0.0350			0.0250	0.0049	
8				0.0693		0.0600			0.0050	0.0147	
9				0.0198						0.0539	
10				0.0050						0.0147	

11				0.0050					0.0100		
12				0.0050		0.0100			0.0150	0.0098	
13				0.0248		0.0350			0.0050	0.0196	
14				0.0347		0.0300			0.0100	0.0343	
15				0.1238		0.1950			0.1350	0.1471	
16				0.1436		0.0950			0.1400	0.2108	
16.2						0.0100					
17				0.2871		0.2750			0.3050	0.2549	
18				0.1584		0.1800			0.1850	0.1618	
19				0.0644		0.0650			0.1300	0.0637	
19.1									0.0050		
20				0.0099					0.0200	0.0098	
20.1						0.0050			0.0050		
21									0.0050		
	DXS10103										
14	[TAGA]					0.0050					
14.3									0.0050		
15				0.0050		0.0100			0.0100	0.0049	
16				0.2921		0.4000			0.4150	0.3824	

17				0.1832		0.1300			0.0800	0.0735	
18				0.1238		0.1250			0.2500	0.1275	
19				0.3069		0.2700			0.2000	0.3235	
20				0.0792		0.0350			0.0350	0.0784	
21				0.0099		0.0250				0.0098	
22									0.0050		
	DXS10101										
24.2										0.0098	
25.2										0.0049	
26.2				0.0050					0.0050		
27				0.0050					0.0050	0.0049	
27.2				0.0297		0.0150			0.0100	0.0147	
28				0.0198		0.0250			0.0250	0.0147	
28.2				0.0545		0.0650			0.0650	0.0735	
29				0.0644		0.0450			0.0250	0.0196	
29.2				0.0396		0.0450			0.0350	0.0882	
30				0.0842		0.0850			0.0750	0.0686	
30.2				0.1238		0.0900			0.0350	0.0539	
31				0.1337		0.1400			0.1400	0.1618	

31.2				0.0644		0.0650			0.2550	0.1373	
32				0.1584		0.1700			0.1550	0.1569	
32.2				0.0446		0.0750			0.0550	0.0588	
33				0.1436		0.1250			0.0950	0.1078	
33.2				0.0099		0.0050					
34				0.0149		0.0450			0.0050	0.0245	
34.2									0.0050		
35				0.0050		0.0050			0.0050		
35.3									0.0050		

5.3.1 Características forenses de las frecuencias alélicas en poblaciones colombianas

Los estudios poblacionales en Colombia de STR-X son escasos (menos de 10) como lo demostró Gomes et al⁹, en el año 2020 ha realizado una exhaustiva revisión literaria y trabajos experimentales en poblaciones mundiales para compilar información sobre bases de datos de STR-X; desde ese año hasta el momento no se encontraron más de 7 estudios en diversos años de publicación basados en poblaciones Colombianas, se observa el interés de poblaciones como Antioquia y Bogotá D.C, donde presentan más número de individuos analizados en distintos años y diferentes estudios.

La recopilación de datos de frecuencias alélicas se realizó con diferentes estudios publicados en distintos años¹⁰⁻¹⁶ que emplean diversas metodologías de análisis, desde estandarización de un sistema Decaplex¹⁰ hasta el empleo de kit comercial Investigator Argus X-12¹⁶. Se ha observado que las frecuencias alélicas reportadas en el año 2007 a cargo de Builes et al¹¹ para la población de Antioquia tienen una diferencia significativa con grupos poblacionales asiáticos y una similitud con poblaciones alemana y española como lo mencionan, en la evaluación de parámetros forenses se observó al comparar cada marcador dentro del mismo sistema de STR-X empleados, que el STR-X más informativo en esta población es DXS6797 con un PD de 0.9522 en mujeres (PDF) y 0.7802 en hombres (PDM), presenta un MEC en casos de paternidad en tríos de 0.7323 y un MEC en casos de paternidad en dúo (sin tipificación del madre) de 0.6282, en comparación con el informado por Gusmao et al¹⁰ en el año 2009, donde informa que el marcador más polimórfico resultó ser DXS6809 con un PD alto en mujeres y hombres a nivel general, en todas las poblaciones estudiadas incluyendo a Antioquia, sin embargo, al analizar los sistemas STR-X en la población antioqueña, se observa que el marcador más informativo para este año es GATA172D05 con un PD de 0.928 en mujeres y 0.793 en hombres, con un MEC de 0.764 en casos de trío y un MEC de 0.637 en casos de dúo, sin embargo, Builes et al¹⁶ en el año 2017 reporta frecuencias alélicas de cuatro poblaciones colombianas incluyendo Antioquia (n=202), al evaluar los parámetros forenses, se encontró que DXS10135 es el marcador más informativo para la población con un PDF de 0.9915, PDM de 0.9323, MEC de 0.9284 en casos de trío y en casos de dúo un MEC de 0.8708, mismo marcador que presenta alto nivel informativo para las poblaciones del Departamento de Cauca (n=200) con un PDF de 0.9923, PDM de 0.9362, un MEC de 0.9325

en casos de tríos y un MEC de 0.8773 en casos de dúos; para la población del departamento de Santander (n=204) con un PDF de 0.9912, PDM de 0.9321 y un MEC en casos de trío de 0.9279, en casos de dúo con MEC de 0.8694 por último este mismo marcador es altamente informativo para la población de Bogotá D.C (n=200) con un PDF de 0.9871, PDM de 0.9170, MEC en casos de tríos y dúos de 0.9110 y 0.8424 respectivamente; los resultados informados anteriormente se basan en la observación de cifras y comparación de resultados entre marcadores de las cuatros poblaciones estudiadas (comparación de cifras altas entre marcadores) como lo ha recomendado la ISFG⁸ en las pautas realizadas para el año 2017 y las recomendaciones realizadas por Szibor et al¹ en el año 2003.

Se observó una diferencia entre marcadores informativos para la población de Bogotá D.C a comparación del observado en los reportes de Builes et al¹⁶, Fuentes et al¹² en el año 2010 para la población masculina (n=200), el marcador más informativo y diverso es DXS7132 con un PD de 0,82805 y una diversidad del 0,832211, la diferencia entre marcadores principalmente se encuentra en el año de estudio y la población específica, Builes et al¹⁶ emplea población femenina y masculina, a comparación de Fuentes et al¹² que emplea información solamente de la población masculina.

Para la población del departamento Cundiboyacense, Rincón et al¹⁵ reporta frecuencias alélicas de la población Tunja- Boyacá (n=251), al analizar los resultados de los parámetros forenses, se observó que, el sistema más informativo es GATA172D05 con alto PD en mujeres y hombres de 0.9238 y 0.7878 respectivamente, un MEC de 0.7566 en casos de trío y en casos de dúo con un MEC de 0.6277, particularmente en este estudio se encontró que hay ausencia de LD, por lo tanto los marcadores analizados se tomaron como loci de segregación independiente con alta probabilidad de recombinación por su cercanía genética⁸. Para el departamento de Chocó, López et al¹⁴ reporta que los dos marcadores más informativos son DXS6809 con un PDF de 0.9455, PDM de 0.8349 y un MEC para casos de tríos y dúos 0.8077 y 0.7041 respectivamente, el otro sistema reportado es DXS6789 con un PDF y PDM de 0.9457 y 0.8353 respectivamente junto con un MEC para casos en trío y dúos de 0.8081 y 0.7022 respectivamente.

5.3.2 Análisis de las frecuencias alélicas en poblaciones colombianas.

Las frecuencias alélicas recopiladas en los diferentes estudios encontrados, fueron compiladas en la Tabla.2, al comparar las frecuencias en las distintas poblaciones de estudio y en los distintos años de publicación, se observó que:

En el marcador DXS8378 el alelo 10 presentó una frecuencia alélica alta en las poblaciones de Bogotá D.C (2017)¹⁶ y del Departamento de Cauca (2017)¹⁶, por lo tanto el alelo 10 es muy frecuente en las poblaciones anteriormente mencionadas; los alelos simples e intermedios 8, 10.3, 11.3 respectivamente, presentan menor frecuencia en la población bogotana (2017)¹⁶. El alelo 14 del marcador DXS9902 presenta menor frecuencia en la población Antioqueña en el año 2008¹⁰, mientras que los alelos intermedios 15.3, 16.3 presentaron baja frecuencia en las poblaciones de Antioquia y del Departamento del Cauca en los años 2008¹⁰ y 2017¹⁶ respectivamente; sin embargo el alelo intermedio 15.3 no se observó en la población de Antioquia en el año 2017¹⁶; se observó que el alelo intermedio 16.3 es de baja frecuencia en población antioqueña durante los años 2008¹⁰ y 2017¹⁶ y posee una baja frecuencia en la población bogotana en el año 2017¹⁶, mientras que para el año 2010¹² el alelo 17 presentó menor frecuencia en esta misma población.

Se observó que en el marcador con mayor número de alelos de baja frecuencia en cada población fue DXS10135, para el estudio de Builes et al¹⁶ en el año 2017, se reporta alelos de baja frecuencia en la población de Antioquia los alelos 13, 17.1, 20.1, 20.2, 24.1, 32, 33.2, 34.1, 39.2; para la población bogotana los alelos 15, 20.1, 21.1, 32, 19.1; para el Departamento de Cauca los alelos 17.1, 19.1, 21.1, 22.3, 24.2, 29.3, 30, 35.2, 37, 38.2. Para el estudio de Rincón et al¹⁵ en el año 2017, este mismo marcador presentó los alelos 18.1, 21.1, 30, 31, 33 y 36.2 de baja frecuencia en la población cundiboyacense.

Los marcadores que presentaron alelos con una alta frecuencia fueron DXS7133 con el alelo 9 en la población bogotana en el año 2010¹², Departamento del Chocó¹⁴ con el alelo 11; el marcador GATA31E08 en la población bogotana¹⁶ en el alelo simple 12.

6. Conclusiones

El uso de STR-X se observa mayormente en casos de paternidad por deficiencia, es el campo forense con mayor estudio de estos marcadores, seguido de estudios sobre maternidad; los estudios de identificación de desaparecidos en desastres masivos, presuntos delitos sexuales y muestras mixtas aparecen de manera más esporádica y con pocas referencias de aplicación al contrario de los casos de paternidad inversa (maternidad) como segundos casos de campo de aplicación en su mayoría. Los casos presentados poseen un nivel de dificultad aceptable en donde el desempeño de los STR-X ha cumplido con las expectativas planteadas en cada estudio, sin embargo, su aplicación se ve afectada principalmente por la poca comprensión del modelo estadístico en concordancia con el informe de Gomes et al⁹ en el año 2020, en el cual la postulación adecuada de los cálculos de LD, ligamiento y haplotipo tienden confundirse y realizarse de manera errónea; sin embargo, se observa que la no especificidad de cálculos o la base de entendimiento de estos para los STR-X genera discrepancias entre estudios o mediante los software empleados para esta tarea; aunque se observa una clara base teórica de herencia del cromosoma X, a comparación del informe por Gomes et al⁹, se observa un buen entendimiento frente al modelo genético de transmisión.

El análisis de los bloques de haplotipo (marcadores ligados) permite la reconstrucción de la estructura cromosómica de ancestros; los haplotipos estables son altamente informativos en la reconstrucción de genealogías, en la cual, ambos sexos contribuyen en relevancia a su reconstrucción, el reconocimiento de haplotipos se realiza mediante la tipificación de ADN masculino; por otra parte, la observación de las genealogías en estudio contribuye al reconocimiento de haplotipos femeninos, se ha observado que mediante la tipificación del cromosoma X en la madre y los hijos, revela tanto el haplotipo masculino y femenino; por ende en las pruebas de parentesco son relevantes debido a la posibilidad de que entre dos o más personas compartan un haplotipo raro, generando una fuerte probabilidad de parentesco^{42,64}.

Los datos de frecuencias alélicas de STR-X reportados en poblaciones colombianas, difieren en años y número poblacional, por lo tanto una interpretación estadística a nivel general conlleva a un sesgo en los presentes estudios y esto se debe a la poca especificidad del método empleado para tomar una población significativa en cada estudio, los métodos de

tipificación difieren entre estudios (conllevando a diferentes resultados) y los autores son diferentes en cada estudio realizado; sin embargo, el compendio permitió observar que las frecuencias alélicas se mantienen a pesar de la diferencia de años en estudios de una misma población, por lo tanto, se infiere que las mutaciones en el cromosoma X son muy bajas o escasas concorde a la baja mutación reportada por Szibor et al¹ en el año 2003, una mutación de 2.09×10^{-3} por meiosis. Entre los marcadores reportados, se observa que la mayoría son tetranucleótidos con un alto nivel de polimorfismo (poseen un alto número de alelos), se observó que en cada marcador existen alelos de baja frecuencia en determinadas poblaciones lo que aumenta su poder de exclusión (entre menos frecuente sea un alelo mayor será el PD), siendo el marcador DXS10135 con el mayor número de alelos de baja frecuencia en las poblaciones de Antioquia, Bogotá, Cauca y Boyacá en el año 2017^{15,16}. Las tasas mutacionales y haplotípicas no se encuentran establecidas de manera específica en Colombia, debido a su importancia según la guía práctica del ISFG⁸, los cálculos de parámetros forenses se pueden ver afectados sin las estimaciones adecuadas al omitir las tasas mutacionales y haplotípicas, aunque se observa la evaluación del equilibrio de Hardy-Weinberg, no se concluye los haplotipos de manera correcta.

Los alelos intermedios se pueden observar mayormente en los estudios que manejan un número poblacional amplio como los estudios realizados por Gusmao et al¹⁰ y Builes et al¹⁶, la presencia de estos alelos en las poblaciones estudiadas se debe a la implementación del sexo femenino y a posibles mutaciones en la población, sin embargo, se descarta posibles mezclas o nuevas frecuencias por procesos masivos de migración, ello se debe a que, en la observación de frecuencias alélicas reportada, el rango entre los años de publicación es amplio y las frecuencias han sido estables durante estos años, por lo tanto, se descarta una mezcla por migración.

A nivel general (no aparece en estudios nacionales), se ha reportado isoalelos en diferentes marcadores compilados en la Tabla.2 (DXS8378, DXS7132, DXS10074, DXS10103)⁶⁵⁻⁶⁸; los isoalelos son variantes de composición de un alelo⁶⁵, esta variante solo se distingue mediante pruebas especiales como las nombradas secuenciación masiva en paralelo (MPS), que permite y facilita la determinación de tamaño de marcadores STR por peso molecular y la secuenciación del mismo STR al tiempo⁶⁵, un isoalelo en una población permite un poder de exclusión mayor por su baja frecuencia en la población, por lo que han generado importancia en genética forense; para el contexto colombiano el estudio de isoalelos en marcadores

STR-X no se ha observado y es una postulación para empezar a implementar más especificidad en los estudios poblacionales.

Referencias

1. Szibor R, Krawczak M, Hering S, Edelmann J, Kuhlisch E, Krause D. Use of X-linked markers for forensic purposes. *Int J Legal Med.* 1 de abril de 2003;117(2):67-74.
2. Szibor R. X-chromosomal markers: Past, present and future. *Forensic Sci Int Genet.* 1 de junio de 2007;1(2):93-9.
3. Helena Mangs A, Morris BJ. The Human Pseudoautosomal Region (PAR): Origin, Function and Future. *Curr Genomics.* abril de 2007;8(2):129-36.
4. Pinto N. X Chromosome. En: *Handbook of Forensic Genetics [Internet]. WORLD SCIENTIFIC (EUROPE); 2015 [citado 16 de abril de 2022]. p. 193-215. (Security Science and Technology; vol. Volume 2). Disponible en: https://www.worldscientific.com/doi/abs/10.1142/9781786340788_0010*
5. Serra A, Bento AM, Carvalho M, Andrade L, Batista L, Oliveira MC, et al. X-chromosome STR typing in deficiency paternity cases. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de agosto de 2008;1(1):162-3.
6. Edelmann J, Hering S, Augustin C, Kalis S, Szibor R. Validation of six closely linked STRs located in the chromosome X centromere region. *Int J Legal Med.* enero de 2010;124(1):83-7.
7. Tillmar AO, Egeland T, Lindblom B, Holmlund G, Mostad P. Using X-chromosomal markers in relationship testing: Calculation of likelihood ratios taking both linkage and linkage disequilibrium into account. *Forensic Sci Int Genet.* 1 de noviembre de 2011;5(5):506-11.
8. Tillmar AO, Kling D, Butler JM, Parson W, Prinz M, Schneider PM, et al. DNA Commission of the International Society for Forensic Genetics (ISFG): Guidelines on the use of X-STRs in kinship analysis. *Forensic Sci Int Genet.* 1 de julio de 2017;29:269-75.
9. Gomes I, Pinto N, Antão-Sousa S, Gomes V, Gusmão L, Amorim A. Twenty Years Later: A Comprehensive Review of the X Chromosome Use in Forensic Genetics. *Front Genet.* 2020;11:926.

10. Gusmão L, Sánchez-Diz P, Alves C, Gomes I, Zarrabeitia MT, Abovich M, et al. A GEP-ISFG collaborative study on the optimization of an X-STR decaplex: data on 15 Iberian and Latin American populations. *Int J Legal Med.* mayo de 2009;123(3):227-34.
11. Builes JJ, Martínez RE, Espinal C, Aguirre D, Bravo ML, Gusmão L. Allele distribution of three X-chromosome STR loci in an antioquian population sample. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de agosto de 2008;1(1):140-1.
12. Fuentes LM, Sánchez DL, Gómez YM, Restrepo CM, Gutiérrez A, Fonseca DJ. Análisis de marcadores STR sobre el cromosoma X en una población de Bogotá. *Univ Medica.* 16 de junio de 2010;51(3):284-9.
13. Martínez B, Builes JJ, Gusmão L, Manrique M, Aguirre D, Puerto Y, et al. Genetic data of 10 X-STR in a Colombian population of Bolivar Department. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* diciembre de 2011;3(1):e59-60.
14. Lopez M, Manrique A, Aguirre DP, Mendoza L, Bravo MLJ, Salgar M, et al. Genetic data of 10 X-STR in an Afro-descendant population sample of the Department of Chocó—Colombia. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de diciembre de 2015;5:e506-7.
15. Rincón AL, Aguirre DP, Mendoza L, Camacho JA, Builes JJ. Genetic data of 10 X-STRs in a population sample of the Tunja city, Department of Boyacá-Colombia. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de diciembre de 2017;6:e458-9.
16. Builes JJ, Mendoza L, Gaviria A, Zambrano AK, Suarez ND, Gutierrez JA, et al. Genetic characterization of four Colombian populations using Investigator® Argus X-12 kit. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de diciembre de 2017;6:e263-4.
17. Schwartz CE. X Chromosome. En: Maloy S, Hughes K, editores. *Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2013 [citado 1 de noviembre de 2022]. p. 352-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123749840016508>
18. Schaffner SF. The X chromosome in population genetics. *Nat Rev Genet.* enero de 2004;5(1):43-51.
19. Ross MT, Grafham DV, Coffey AJ, Scherer S, McLay K, Muzny D, et al. The DNA sequence of the human X chromosome. *Nature.* marzo de 2005;434(7031):325-37.

20. Vockel M, Riera-Escamilla A, Tüttelmann F, Krausz C. The X chromosome and male infertility. *Hum Genet.* 1 de enero de 2021;140(1):203-15.
21. Pereira V, Gusmão L. X-Chromosome Markers. En: Siegel JA, Saukko PJ, Houck MM, editores. *Encyclopedia of Forensic Sciences (Second Edition)* [Internet]. Waltham: Academic Press; 2013 [citado 16 de abril de 2022]. p. 257-63. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123821652000477>
22. Lyon MF. Gene Action in the X-chromosome of the Mouse (*Mus musculus* L.). *Nature.* abril de 1961;190(4773):372-3.
23. Jones RE, Lopez KH. Chapter 5 - Sexual Differentiation. En: Jones RE, Lopez KH, editores. *Human Reproductive Biology (Fourth Edition)* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2014 [citado 3 de noviembre de 2022]. p. 87-102. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123821843000052>
24. Harper PS. Mary Lyon and the hypothesis of random X chromosome inactivation. *Hum Genet.* 1 de agosto de 2011;130(2):169-74.
25. Moscatelli M, Rougeulle C. Dernières nouvelles du chromosome X - Des principes généraux nuancés. *médecine/sciences.* 1 de febrero de 2021;37(2):152-8.
26. Lu Z, Cartery C, Y Chang H. Mechanistic insights in X-chromosome inactivation | *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* [Internet]. Royal Society. [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://royalsocietypublishing.org/doi/10.1098/rstb.2016.0356>
27. Jacobson EC, Pandya-Jones A, Plath K. A lifelong duty: how Xist maintains the inactive X chromosome. *Curr Opin Genet Dev.* 1 de agosto de 2022;75:101927.
28. Pereira G, Dória S. X-chromosome inactivation: implications in human disease. *J Genet.* 2021;100:63.
29. Leeb M, Steffen FA, Wutz A. X chromosome inactivation sparked by non-coding RNAs - PubMed [Internet]. *RNA Biol.* 2009 [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19246991/>
30. Tilanus MGJ. Short tandem repeat markers in diagnostics: what's in a repeat? *Leukemia.* agosto de 2006;20(8):1353-5.

31. Lower SS, McGurk MP, Clark AG, Barbash DA. Satellite DNA evolution: old ideas, new approaches. *Curr Opin Genet Dev.* abril de 2018;49:70-8.
32. Butler JM. Chapter 5 - Short Tandem Repeat (STR) Loci and Kits. En: Butler JM, editor. *Advanced Topics in Forensic DNA Typing: Methodology* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2012 [citado 27 de abril de 2022]. p. 99-139. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123745132000051>
33. Penacino AB. How many STR markers are enough? *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de diciembre de 2019;7(1):768-70.
34. Ortega Torres J. DOCUMENTO GUÍA PRUEBAS DE ADN PARA INVESTIGACIÓN DE PATERNIDAD Y/O MATERNIDAD (Versión actualizada - Enero - 2015) [Internet]. Subdirección de Restablecimiento de Derechos Dirección de Protección; 2015 [citado 4 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/guia_paternidad_actualizado-2015_2.pdf
35. Machado FB, Medina-Acosta E. Genetic map of human X-linked microsatellites used in forensic practice. *Forensic Sci Int Genet.* junio de 2009;3(3):202-4.
36. Matisse TC, Chen F, Chen W, De La Vega FM, Hansen M, He C, et al. A second-generation combined linkage-physical map of the human genome. *Genome Res.* diciembre de 2007;17(12):1783-6.
37. Becker D, Rodig H, Augustin C, Edelmann J, Götz F, Hering S, et al. Population genetic evaluation of eight X-chromosomal short tandem repeat loci using Mentype Argus X-8 PCR amplification kit. *Forensic Sci Int Genet.* enero de 2008;2(1):69-74.
38. Lancia M, Severini S, Coletti A, Margiotta G, Dobosz M, Carnevali E. Using X-chromosomal markers in rape investigation. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de diciembre de 2011;3(1):e55-6.
39. Azzah Bahaa Abdulazeez 1 2. X-Chromosome Markers Used in Deficiency of Paternity Case. *Indian J Forensic Med Toxicol.* 29 de octubre de 2020;14(4):789-93.
40. Hering S, Edelmann J, Haas S, Graser N. Paternity testing of two female siblings with Investigator Argus X-12 kit: A case with several rare mutation and recombination events. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de diciembre de 2015;5:e341-3.

41. Silva DA, Manta FSN, Desidério M, Tavares C, Carvalho EF de. Paternity testing involving human remains identification and putative half sister: Usefulness of an X-hexaplex STR markers. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de diciembre de 2009;2(1):230-1.
42. Pinto N, Gusmão L, Amorim A. X-chromosome markers in kinship testing: a generalisation of the IBD approach identifying situations where their contribution is crucial. *Forensic Sci Int Genet.* enero de 2011;5(1):27-32.
43. Butler JM. Chapter 15 - X-Chromosome Analysis. En: Butler JM, editor. *Advanced Topics in Forensic DNA Typing: Methodology* [Internet]. San Diego: Academic Press; 2012 [citado 16 de abril de 2022]. p. 457-72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123745132000154>
44. Bobillo C, Marino M, Sala A, Gusmão L, Corach D. X-STRs: Relevance in complex kinship cases. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de agosto de 2008;1(1):496-8.
45. Nunzio CD, Nunzio MD, Saia F, Ricci P, Nunzio AD, Presciuttini S. X-chromosome analysis in an unusual deficiency maternity case. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de diciembre de 2019;7(1):365-7.
46. Herramienta gratuita de pedigrí en línea Progeny - 9.101.9047.00 [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://pedigree.progenygenetics.com/>
47. Toscanini U, Berardi G, Gómez A, Raimondi E. X-STRs analysis in paternity testing when the alleged father is related to the biological father. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de diciembre de 2009;2(1):234-5.
48. Kling D, Egeland T, Tillmar AO. FamLink – A user friendly software for linkage calculations in family genetics. *Forensic Sci Int Genet.* 1 de septiembre de 2012;6(5):616-20.
49. Ferrer JMQ, Govea TCP, Fuentes LBB. Parámetros forenses de diez microsatélites del Cromosoma X en una muestra de la población del Estado Zulia, Venezuela. *Rev Cienc Forenses Honduras.* 3 de julio de 2020;6(1):3-13.
50. García MS, Fernández MIS, Pardo EA. Cálculo de probabilidades de parámetros forenses en sistemas ligados al sexo. *Rev Acad Canar Cienc Folia Canar Acad Sci.*

2001;13(1-3):39-48.

51. Toni C, Presciuttini S, Spinetti I, Rocchi A, Domenici R. Usefulness of X-chromosome markers in resolving relationships: Report of a court case involving presumed half sisters. *Int Congr Ser.* 1 de abril de 2006;1288:301-3.
52. Diegoli TM, Linacre A, Schanfield MS, Coble MD. Mutation rates of 15 X chromosomal short tandem repeat markers. *Int J Legal Med.* 1 de julio de 2014;128(4):579-87.
53. Pinto N, Pereira V, Tomas C, Loiola S, Carvalho EF, Modesti N, et al. Paternal and maternal mutations in X-STRs: A GHEP-ISFG collaborative study. *Forensic Sci Int Genet.* mayo de 2020;46:102258.
54. Szibor R, Hering S, Edelmann J. A new Web site compiling forensic chromosome X research is now online. *Int J Legal Med.* julio de 2006;120(4):252-4.
55. Martins JA, Kawamura B, Cardoso AE, Cicarelli RMB. Brazilian genetic database of chromosome X. *Mol Biol Rep.* junio de 2014;41(6):4077-80.
56. García MG, Catanesi CI, Penacino GA, Gusmão L, Pinto N. X-chromosome data for 12 STRs: Towards an Argentinian database of forensic haplotype frequencies. *Forensic Sci Int Genet.* julio de 2019;41:e8-13.
57. Cortés-Trujillo I, Zuñiga-Chiquette F, Ramos-González B, Chávez-Briones M de L, Islas-González KL, Betancourt-Guerra DA, et al. Allele and haplotype frequencies of 12 X-STRs in Mexican population. *Forensic Sci Int Genet.* enero de 2019;38:e11-3.
58. He H, Zha L, Cai J, Huang J. The forensic value of X-linked markers in mixed-male DNA analysis. *Int J Legal Med.* septiembre de 2018;132(5):1281-5.
59. Alzate LN, Agudelo N, Builes JJ. X-STRs as a tool for missing persons identification using only siblings as reference. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de diciembre de 2015;5:e636-7.
60. Barbaro A, Cormaci P, Barbaro A. X-STR typing for an identification casework. *Int Congr Ser.* 1 de abril de 2006;1288:513-5.
61. En Colombia se realizan alrededor de 32 pruebas de paternidad cada día [Internet].

- [citado 22 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://unperiodico.unal.edu.co/pages/detail/en-colombia-se-realizan-alrededor-de-32-pruebas-de-paternidad-cada-dia/>
62. Forensis - Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses [Internet]. [citado 22 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.medicinalegal.gov.co/cifras-estadisticas/forensis>
63. Boletines Estadísticos Mensuales - Instituto Nacional de Medicina Legal y Ciencias Forenses [Internet]. [citado 22 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.medicinalegal.gov.co/cifras-estadisticas/boletines-estadisticos-mensuales>
64. Pinto N, Gusmão L, Egeland T, Amorim A. Estimating relatedness with no prior specification of any genealogy: The role of the X-chromosome. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de enero de 2013;4(1):e252-3.
65. Homo sapiens microsatellite DXS8378 13 [ATAG]11 ACAG ATAG FS sequence [Internet]. 2020 [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/MT132937.1>
66. Homo sapiens microsatellite DXS10074 21 [AAGA]18 AAGG [AAGA]2 FS sequence - Nucleotide - NCBI [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/MT132993.1>
67. Homo sapiens microsatellite DXS10103 19 [TAGA]2 ctga CAGA [TAGA]11 [CA - Nucleotide - NCBI [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/MT607402.1>
68. Homo sapiens microsatellite DXS7132 17 [TAGA]6 CAGA [TAGA]10 FS sequence [Internet]. 2020 [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucore/MT132919.1>
69. Andersen MM, Tvedebrink T. Isoallelic frequency estimation for short tandem repeat markers from massive parallel sequencing data. *Forensic Sci Int Genet Suppl Ser.* 1 de diciembre de 2019;7(1):327-8.