

VALORACIÓN E INTERPRETACIÓN DE PERFILES GENÉTICOS PROBLEMÁTICOS

PRIETO L¹., MONTESINO M¹., RODRÍGUEZ A.M.¹, ARÉVALO C.¹, HERRÁEZ R.¹, CARRACEDO A².

Monográfico Genética forense. Boletín Galego de Medicina Legal y Forense (2014) 20: 87-97.

RESUMEN: La valoración de la prueba de ADN en casos forenses no siempre es fácil. En aquellos casos en que las muestras contienen muy poco ADN y este está degradado y a menudo mezclado con otros perfiles la interpretación llega a ser muy compleja y constituye el reto principal de los estudios de ADN con fines forenses. Los efectos estocásticos que se producen en la PCR dan lugar a artefactos que complican la evaluación estadística de los perfiles. En los últimos años, fruto de un gran esfuerzo científico se ha desarrollado un marco matemático muy robusto de interpretación de este tipo de perfiles, lo que unido al desarrollo de software libre y de un esfuerzo enorme de estandarización, hace que seamos capaces en la actualidad de proporcionar una razón de verosimilitud (esto es una probabilidad de coincidencia de perfiles balanceando la visión de la acusación y la visión de la defensa) en muchos de estos casos complejos.

PALABRAS CLAVE: valoración de la prueba; perfiles complejos de ADN; interpretación estadística

ABSTRACT: The evaluation of the DNA test with forensic purposes is not always easy. In those cases where biological samples contain a scarce amount of DNA (sometimes also degraded), and are frequently mixed with DNA from other donors, the interpretation of the results can be very complex; in fact this is one of the main challenges in forensic DNA tests. Stochastic effects that are produced during the PCR process yield artifacts that complicate the statistical evaluation of DNA profiles. During the last years, as a consequence of a great scientific effort, a very robust mathematical model has been developed in order to interpret this type of critical DNA profiles. Thanks to the development of open source and free software and to a big struggle for standardization, today we are able to report a likelihood ratio (probability of matching DNA profiles considering the points of view of the prosecutor and defense) in many complex cases.

KEY WORDS: DNA statistics; complex profiles; probabilistic approaches

CONTACTO: Lourdes Prieto C/ Julián González Segador s/n, 28043 Madrid,
lourditasmt@gmail.com

¹ Laboratorio de ADN. Comisaría General de Policía Científica. Instituto Universitario de Investigación en Ciencias Policiales (IUICP), Madrid

² Instituto Universitario de Medicina Legal "Luis Concheiro". Universidad de Santiago de Compostela

1. INTRODUCCIÓN

El análisis genético de muestras biológicas desconocidas (aquéllas que no sabemos de quién proceden) que están relacionadas con hechos delictivos comprende una serie de pasos en el Laboratorio: extracción del ADN (es decir, separación de los ácidos ribonucleicos del resto de componentes celulares), cuantificación y cualificación del ADN extraído (con el fin de conocer si nos enfrentamos al análisis de una muestra con suficiente calidad y cantidad de ADN o por el contrario estamos ante una muestra crítica), amplificación del ADN mediante la reacción en cadena de la polimerasa o PCR (que produce muchas copias de fragmentos de ADN que nos interesan para identificar individuos y que llamamos marcadores genéticos, ya que no todo el ADN de un individuo es interesante para su identificación) y electroforesis capilar (para lograr la separación y detección de los fragmentos de ADN copiado en un gráfico llamado electroferograma).

En los casos en los que las muestras biológicas halladas en la escena del delito son de buena calidad y contienen suficiente ADN, este proceso es rápido y permite la obtención de perfiles genéticos completos (códigos alfanuméricos característicos de cada individuo), que se pueden comparar fácilmente con muestras indubitadas de sospechosos o víctimas. Sin embargo, el Laboratorio de genética obtiene a veces resultados de difícil interpretación, ya que los perfiles genéticos de la escena proceden de muestras de mala calidad (por su antigüedad o por su mala preservación) o escasa cantidad de ADN y por tanto con perfiles problemáticos (incompletos, con escasa señal en algunos marcadores, con señales adicionales, etc.) [1]. En este capítulo describiremos por qué se obtienen perfiles genéticos problemáticos en algunas muestras biológicas de la escena y cómo podemos interpretarlos y evaluarlos a la hora de compararlos con perfiles genéticos procedentes de muestras indubitadas. Con las nuevas recomendaciones de la *International Society for Forensic Genetics* (ISFG) sobre la interpretación estadística de perfiles genéticos procedentes de muestras biológicas con escaso contenido en ADN [2], tenemos ya la base científica y las herramientas necesarias para abordar este tipo de perfiles genéticos. El lector se dará cuenta de que en genética forense a veces los resultados no son blancos o negros, sino que la escala de grises es amplia.

2. QUÉ ES UN PERFIL GENÉTICO

Para entender qué problemas pueden surgir en el análisis de perfiles genéticos, primero tenemos que saber qué es exactamente un perfil genético. Pues bien, un perfil genético no es más que una serie de números (alelos, característicos de cada individuo) referidos a una serie de fragmentos de ADN (marcadores genéticos) como puede observarse en la Figura 1. Cada marcador genético es un fragmento de ADN de unas 100-500 unidades (pares de bases), es decir que estudiamos una parte mínima de todo el ADN que tiene un individuo (formado por 3000 millones de unidades) [3]. El número de marcadores genéticos estudiados ha ido aumentando a lo largo de los años, estando hoy en día en torno a los 21-23 marcadores.

Para cada marcador genético, un individuo puede mostrar como máximo 2 números (alelos), uno procedente de su padre y otro de su madre. Así, si para un marcador genético concreto en la población española están representados los alelos (posibilidades) del 5 al 12, un individuo puede poseer por ejemplo los alelos 7 y 8 si heredó alelos distintos de su padre y de su madre (el individuo es heterocigoto 7-8 para ese marcador) o puede poseer dos copias del mismo alelo (por ejemplo del alelo 8) si heredó el mismo alelo de ambos progenitores (el individuo es homocigoto 8-8 para ese marcador). Esta característica permite al genetista inferir si el perfil genético que se detecta en una muestra de la escena del delito procede de más de una persona, ya que si procede de más de un individuo observaremos más de dos alelos en la mayoría de los marcadores genéticos.

3. LOS EFECTOS ESTOCÁSTICOS EN EL ANÁLISIS DE PERFILES GENÉTICOS

La cantidad de casos criminales que se han podido esclarecer con la ayuda de los estudios de ADN en los últimos años ha hecho que se tenga una gran confianza en estos análisis, sin embargo el test de ADN también tiene sus limitaciones. Por un lado existen limitaciones inherentes a la propia biología (mutaciones, patrones tri-alélicos, etc.) que complican la interpretación de los resultados, pero sería objeto de otro capítulo y no entraremos en ellos. Nos referiremos únicamente a problemas y limitaciones debidos a la analítica, motivados principalmente por la calidad de las muestras recogidas en la escena que se analizan en los laboratorios. Los métodos que utilizamos para obtener un perfil genético (extracción de ADN, cuantificación, amplificación, etc.) no son ni mucho menos eficaces al 100%; esto significa que si una muestra biológica contiene por ejemplo 10.000 copias del fragmento de ADN que queremos estudiar (marcador genético) no vamos a obtener exactamente 10.000 copias del mismo tras el primer paso del análisis (extracción de ADN) y lo mismo ocurrirá en pasos posteriores. Pero con esta cantidad de copias de partida, aún podemos obtener suficiente cantidad de ADN como para que el análisis finalice exitosamente.

Por el contrario, cuando la cantidad de ADN de partida es mínima y además aplicamos procesos que no son eficaces totalmente, el resultado que obtenemos puede verse comprometido. Es éste el tipo de muestras que sufren los llamados efectos estocásticos que describiremos a continuación con un ejemplo.

Imaginemos que estamos ante una muestra que para cierto marcador genético muestra los alelos A y B (heterocigoto A-B) y que tras la extracción de ADN sólo hemos logrado obtener 7 copias del alelo A y otras 7 del alelo B. Estas copias se obtienen suspendidas en un medio líquido de cantidad variable según el tipo de extracción, pero supongamos que las tenemos suspendidas en 50 microlitros de medio líquido. Para proceder a la amplificación por PCR de esta muestra no utilizamos todo el volumen obtenido sino que tomamos una alícuota con una micropipeta. Si repitiéramos el proceso de toma de alícuota muchas veces (volviendo a depositar la alícuota tomada en el medio líquido) y tuviéramos la posibilidad de contar cuántas copias de cada alelo hemos logrado capturar cada vez, veríamos que es muy variable de unas alícuotas a otras (ver Figura 2). Concretamente tendríamos una distribución en la que con más probabilidad obtendríamos 7 alelos y con probabilidades decrecientes obtendríamos 6, 5, 4, 3, 2, 1 y 0 alelos, así como 8, 9, 10, 11, 12, 13 y los 14 alelos. A su vez, para cada número de alelos capturados, obtendríamos otras distribuciones; es decir de las veces que hemos capturado 7 alelos, la mayoría serían 3 copias del alelo A y 4 del B (o viceversa) y con menos probabilidades iríamos obteniendo 5 del A y 2 del B (o viceversa), 6 del A y 1 del B o 7 del A y ninguna del B (o viceversa).

Si cada una de estas alícuotas la sometemos a un proceso de amplificación y posterior electroforesis, obtendríamos diferentes intensidades de señal para cada alelo (altura de los picos en el electroferograma) dependiendo del número de copias de cada uno introducidas en el tubo de reacción de amplificación. Y es exactamente esto lo que ocurre en la realidad, que en muestras críticas los resultados obtenidos son variables de un experimento a otro, aunque pueden parecerse (ver Figura 3).

Por tanto, en nuestro ejemplo anterior podemos obtener resultados variables en experimentos repetidos: (i) una ausencia total de alelos AB (si en la alícuota tomada no logramos capturar ninguna copia de los mismos), (ii) presencia de sólo uno de los alelos (si en la alícuota había copias suficientes de un alelo pero no del otro), (iii) presencia de ambos alelos pero en cantidades desequilibradas (si en nuestra alícuota obtuvimos más copias de un alelo que de otro) o (iv) presencia de ambos alelos en cantidad equilibrada (si logramos obtener suficientes copias de ambos en nuestra alícuota).

Cada uno de estos resultados tiene un nombre concreto. La ausencia total de alelos en un marcador se denomina “*drop-out* de locus” (pérdida del marcador); la ausencia de sólo un alelo en un individuo que realmente posee 2 alelos distintos (es heterocigoto) se llama “*drop-out* alélico” (pérdida alélica); y la detección de los dos alelos de un heterocigoto pero de forma desproporcionada (uno más intenso que el otro) se denomina “desequilibrio de heterocigotos”.

Desgraciadamente, los efectos descritos hasta ahora en cuanto a la detección de alelos no son los únicos efectos que producen los fenómenos estocásticos en los resultados del análisis. También es posible la detección de un alelo adicional que realmente no está presente en la muestra estudiada. A este fenómeno se le denomina “*drop-in* alélico” (ganancia de algún alelo) y se debe a la presencia de alelos espurios presentes en el ambiente de trabajo, que no se detectan cuando las muestras objeto de análisis son de buena calidad, pero detectables cuando se analizan muestras de bajo contenido en ADN.

Existen otros efectos producidos por los fenómenos estocásticos (por ejemplo, aumento de “stutters”), pero dado que el presente texto está dirigido a profesionales forenses no genetistas, no nos detendremos a describirlos. Se han incluido aquí únicamente los conceptos necesarios para comprender cómo evaluar estadísticamente las comparaciones entre perfiles genéticos procedentes de muestras críticas con perfiles genéticos procedentes de muestras indubitadas.

Para resumir este apartado, diremos como conclusión que en muestras de buena calidad, los resultados obtenidos en el electroferograma son el reflejo del perfil genético real, mientras que en muestras críticas podemos obtener electroferogramas que no son exactamente el reflejo del perfil genético real. Pero también es verdad que hay diferentes grados de “perfiles irreales”. En ocasiones sólo obtenemos resultados problemáticos en 2-3 de los marcadores que conforman el perfil genético; es evidente que un perfil genético de estas características debe evaluarse. Desafortunadamente, en otras ocasiones obtenemos resultados demasiado inciertos a lo largo de todo el perfil (en la mayoría de sus marcadores), lo cual nos lleva a reportar el resultado como no concluyente.

4. LA EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE PERFILES GENÉTICOS DE MUESTRAS DE BUENA CALIDAD

Es obvio que para entender cómo se evalúa estadísticamente un resultado genético procedente de muestras biológicas con bajo contenido en ADN, es necesario primero entender cómo se realiza esta evaluación en muestras de buena calidad [4, 5].

El genetista forense ofrece al juez los resultados de la prueba genética con el fin de que éste pueda combinar la información obtenida en la prueba de ADN con otras informaciones no genéticas obtenidas durante la investigación. Para ello evaluamos los resultados de la analítica desde dos puntos de vista contrarios y mutuamente excluyentes (desde la perspectiva de la acusación y desde la perspectiva de la defensa), mediante un cociente llamado Razón de verosimilitud o LR (del inglés *Likelihood Ratio*). El cálculo de este cociente implica el establecimiento de dos hipótesis sobre los hechos, por ejemplo:

H_p (hipótesis de la acusación) = la mancha de sangre hallada en la escena del crimen pertenece al acusado

H_d (hipótesis de la defensa) = la mancha de sangre hallada en la escena del crimen NO pertenece al acusado, sino a otra persona al azar de la población española.

El LR nos mide la probabilidad de haber obtenido los resultados del análisis genético de la mancha biológica y de la muestra biológica del acusado (sea cual sea este resultado, es decir, coincidan sus perfiles genéticos o no) bajo las dos hipótesis mencionadas. En términos más

entendibles, nos mide cuántas veces es más probable haber obtenido esos resultados genéticos si suponemos que el acusado dejó la mancha en comparación al supuesto de que otro individuo dejó esa mancha en la escena del delito. Y se formula de la siguiente forma:

$$LR = \frac{P(E|Hp) \quad \text{probabilidad de obtener el perfil genético suponiendo que la sangre es del acusado}}{P(E|Hd) \quad \text{probabilidad de obtener el perfil genético suponiendo que la sangre NO es del acusado}}$$

siendo E = evidencia (el resultado genético en la muestra hallada en la escena y en la muestra biológica del acusado) y P = probabilidad.

Supongamos que el perfil genético hallado en la mancha coincide perfectamente con el perfil hallado en la muestra indubitada del acusado. Evidentemente, bajo el supuesto de que el acusado dejó la mancha de sangre (Hp), encontraremos su perfil genético en la mancha con probabilidad 1 (con probabilidad del 100% en forma de porcentaje, es decir, siempre) pues no puede aparecer en la evidencia un perfil genético distinto al del acusado si es él la persona de la que procede la mancha de sangre de la escena. Por tanto, el numerador del cociente del LR será 1 en este caso: $P(E|Hp) = 1$.

Pero bajo el supuesto de que la mancha de la escena NO pertenece al acusado, la probabilidad de la evidencia cambia. Si la mancha no es del acusado tiene que pertenecer a alguien de iguales características al acusado (con el mismo perfil genético) y por tanto esta probabilidad se traduce en la frecuencia con que ese perfil genético aparece en la población (por ejemplo en 5 de cada 10 millones, es decir $5/10.000.000 = 0,0000005$). Por tanto, el denominador del cociente del LR será en este ejemplo: $P(E|Hd) = 0,0000005$

Ahora sólo tenemos que calcular el LR total: $LR = 1/0,0000005 = 2.000.000$.

Pero ¿qué significa realmente este resultado? Significa que es 2 millones de veces más probable hallar el perfil genético encontrado en la mancha de la escena si suponemos que esa mancha la dejó el acusado (Hp) que si suponemos que la dejó otra persona (Hd). Es decir, la evidencia muestra un resultado a favor de la hipótesis de la acusación (2 millones de veces más a favor de la acusación respecto a la defensa).

5. VALORES QUE PUEDE TOMAR EL LR

Acabamos de ver un ejemplo en el que los valores que alcanza el LR son elevadísimos, y este es el caso habitual en la evaluación estadística de la prueba de ADN cuando los perfiles genéticos de las muestras de la escena e indubitada son de buena calidad y coinciden entre sí.

Pero no debemos perder la perspectiva y dejarnos influir por estos resultados abrumadores, pues el LR puede tomar en realidad cualquier valor entre 0 e ∞ . Podemos clasificar los posibles valores obtenidos en tres categorías, si atendemos al significado de los mismos:

- a) Cuando el $LR > 1$ se ve favorecida la hipótesis de la acusación; cuanto más elevada sea la cifra mayormente favorecida se verá esta hipótesis.
- b) Cuando el $LR = 1$ la evidencia es neutra, es decir, con los resultados de ADN las hipótesis de la acusación y la defensa no se ven modificadas (los resultados de ADN no aportan nada). Este es el caso cuando no obtenemos ningún resultado tras el análisis de una muestra (por su mal estado de conservación o su extremadamente escasa cantidad de ADN).
- c) Cuando el $LR < 1$ se ve favorecida la hipótesis de la defensa; cuanto menor que 1 sea la cifra mayormente se verá favorecida esta hipótesis.

Por tanto, por medio del LR, el jurista o el médico forense puede hacerse una idea del significado real de la prueba genética. Sin embargo, como veremos en la discusión de éste

trabajo, hasta ahora sólo se han venido informando valores de LR muy superiores a 1 en los informes de genética.

6. LA EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE PERFILES GENÉTICOS DE BAJO CONTENIDO EN ADN (EL MODELO SEMI-CONTINUO)

Conviene hacer un poco de historia para abordar este apartado. Hasta hace relativamente poco tiempo, se valoraban los perfiles genéticos y por consiguiente el LR de forma binaria. Para ello se utilizaban dos términos: (i) “inclusión” o “no exclusión” cuando el perfil genético de la muestra de la escena del delito coincidía con el de la muestra indubitada (Ver Figura 4a) y (ii) “exclusión”, si el perfil genético de la muestra de la escena no coincidía con el perfil genético de la muestra de referencia (ver Figura 4b).

En el primer caso el LR se calcula como hemos visto en el apartado 4 referente a la evaluación de perfiles genéticos de buena calidad (Ver Figura 4a). En el segundo caso ni siquiera se realizaba el cálculo del LR, ya que se aseguraba que el perfil genético hallado en la muestra tomada de la escena del delito no podía proceder del acusado. Pero si quisiera calcularse el LR se haría de la siguiente forma (Ver Figura 4b):

Bajo el supuesto de que el acusado dejó la mancha de sangre (Hp), el perfil genético que aparece en la muestra de la escena no puede haber sido aportado por él, es decir, no puede aparecer en esta muestra un perfil genético distinto al del acusado y por tanto, el numerador del cociente del LR será 0 en este caso: $P(E|Hp) = 0$. Y el denominador del LR continuará siendo la frecuencia con la que aparece el perfil de la muestra de la escena en la población.

Pero, ¿qué ocurre cuando estamos ante un perfil genético que ha sufrido los efectos de fenómenos estocásticos?; ¿qué ocurre cuando la muestra de la escena nos muestra un perfil genético que no es idéntico al del acusado pero se parece al del acusado? (Ver Figura 4c) ¿es correcto obviar este resultado? ¿qué valor tomaría el LR en este caso?. Pues bien, para realizar esta valoración hay que tener en cuenta las probabilidades de que ocurran los efectos descritos anteriormente (*drop-out* y *drop-in*), pues para explicar el resultado obtenido es necesario recurrir a ellos y suponer que han podido tener lugar.

En el ejemplo de la Figura 4c observamos que en la muestra desconocida se detectó el alelo 14 únicamente, mientras que en la muestra de referencia se detectaron los alelos 10 y 14. Desde el punto de vista de la acusación, la única posibilidad de explicar este resultado (si efectivamente la muestra de la escena procede del acusado) es mediante la “ocurrencia de *drop-out* del alelo 10” (además de la “no ocurrencia de *drop-out* en el alelo 14” y la “no ocurrencia de *drop-in*”). Por lo tanto, debemos introducir estas variables en el numerador del LR atendiendo a la probabilidad de que ocurran (ya no podemos asignar simplemente un valor de 1 o 100%):

$P(E|Hp) = 1 \times \Pr(D) \times \Pr(\text{noD}) \times \Pr(\text{noC})$, siendo $\Pr(D)$ la probabilidad de que se perdiera un alelo, $\Pr(\text{noD})$ la probabilidad de que no se perdiera el otro alelo y $\Pr(\text{noC})$ la probabilidad de que no ocurriera ganancia alélica.

Desde el punto de vista de la defensa lo que ha ocurrido es muy distinto; este resultado obtenido en las muestras de la escena e indubitada se explica porque los restos biológicos hallados en la escena no proceden del acusado. Pero hay que definir entonces de quién proceden, y aquí se nos presentan varias posibilidades:

- a) Que realmente el perfil de la muestra de la escena es 14-14 (homocigoto) y no ha ocurrido *drop-out* en ninguno de los dos alelos, ni *drop-in*: $\text{frec}(14-14) \times \Pr(\text{noD}) \times \Pr(\text{noD}) \times \Pr(\text{noC})$

- b) Que realmente el perfil de la muestra de la escena es heterocigoto 14-Q (siendo Q cualquier alelo), no ha ocurrido *drop-out* del alelo 14, sí ha ocurrido *drop-out* del alelo Q y no ha ocurrido *drop-in*: $\text{frec}(14-Q) \times \text{Pr}(D) \times \text{Pr}(\text{no}D) \times \text{Pr}(\text{no}C)$
- c) Que realmente el perfil de la muestra recogida en la escena sea QQ (homocigoto, siendo Q cualquier alelo distinto del 14), ha ocurrido *drop-out* de los dos alelos Q, ha ocurrido *drop-in* del alelo 14: $\text{frec}(Q-Q) \times \text{Pr}(D) \times \text{Pr}(D) \times \text{Pr}(C) \times \text{frec}(14)$
- d) Que realmente el perfil de la muestra de la escena sea QQ' (heterocigoto con alelos distintos a 10 y 14), ha ocurrido *drop-out* de los alelos Q y Q', ha ocurrido *drop-in* del alelo 14: $\text{frec}(Q-Q') \times \text{Pr}(D) \times \text{Pr}(D) \times \text{Pr}(C) \times \text{frec}(14)$

Por tanto, en el caso de la Figura 4c el LR sería más complejo que en el caso de que los perfiles genéticos coincidieran totalmente:

$$\text{LR} = \frac{P(E|H_p)}{P(E|H_d)} = \frac{\text{Pr}(D) \times \text{Pr}(\text{no}D) \times \text{Pr}(\text{no}C)}{\text{frec}(14-14) \times \text{Pr}(\text{no}D) \times \text{Pr}(\text{no}D) \times \text{Pr}(\text{no}C) + \text{frec}(14-Q) \times \text{Pr}(D) \times \text{Pr}(\text{no}D) \times \text{Pr}(\text{no}C) + \text{frec}(Q-Q) \times \text{Pr}(D) \times \text{Pr}(D) \times \text{Pr}(C) \times \text{frec}(14) + \text{frec}(Q-Q') \times \text{Pr}(D) \times \text{Pr}(D) \times \text{Pr}(C) \times \text{frec}(14)}$$

No es intención de los autores que el lector tenga un conocimiento profundo de las fórmulas aquí expuestas; simplemente son ejemplos de casos particulares. Lo que interesa es que el lector capte la filosofía de la interpretación de este tipo de perfiles genéticos y se dé cuenta de que la interpretación de perfiles con baja cantidad de ADN tiene su dificultad. Afortunadamente hoy en día disponemos de software para realizar estos cálculos tan complejos (por ejemplo, LRmix [6]).

En el ejemplo de la Figura 4c, si calculamos el LR para este marcador suponiendo una $\text{Pr}(D)$ del 0,01 y una probabilidad de *drop-in* del 0,05, obtenemos un valor de 0,899. Sin embargo, si eliminamos este marcador de la valoración estadística el valor de LR que estamos asignando al no realizar el cálculo es 1 (evidencia neutra). Se puede observar por tanto que la eliminación del marcador en la valoración estadística va en contra del acusado, ya que para este marcador se ve más favorecida la hipótesis de la defensa que la de la acusación, es decir, el resultado de la prueba de ADN no es neutro.

7. DISCUSIÓN

Los nuevos modelos matemáticos desarrollados para la interpretación de perfiles genéticos revolucionarán la visión general que se tiene hoy en día de la consolidada prueba de ADN. Hasta ahora, es cierto que en los informes periciales de ADN se suele incluir el valor del LR sólo cuando éste es abrumador (LRs del orden de millones, es decir muy a favor de la hipótesis de la acusación, con una fuerza de millones), es decir sólo en los casos en los que los resultados no ofrecen apenas dudas. Esto se ha venido realizando así por dos motivos principalmente:

- a) Un cierto miedo por parte del genetista forense a que el juez no interprete correctamente la prueba de ADN.
- b) La ausencia de las herramientas adecuadas para valorar estadísticamente perfiles genéticos conflictivos, cuestión que recientemente está siendo objeto de muchos trabajos de investigación.

El cálculo del LR es la forma más aséptica de interpretar los resultados de cualquier prueba forense y se ha recomendado su aplicación con el fin de que el juez la pueda interpretar mejor los resultados y no caiga en falacias. Pero además de ser la forma más aséptica de evaluación, es la única manera de evaluar los casos en los que se detectan mezclas de ADN procedentes de más de un donante. Con este procedimiento logramos separar las funciones de peritos y

jueces, aunque es verdad que esto no se ha logrado del todo y en ocasiones el perito asume aún el rol que no le corresponde.

Pongamos un ejemplo para ilustrar esta afirmación. Muchos genetistas forenses no informarían hoy en día de un resultado si el valor del LR fuera por ejemplo 2. Que el LR sea 2 significa que tras el análisis genético se favorece la hipótesis de la acusación, concretamente se favorece el doble que la hipótesis de la defensa. Por tanto, si el juez tenía la creencia de que el acusado era culpable por otros medios de prueba, antes de conocer los resultados del análisis genético, tras el resultado de la prueba de ADN el juez deberá de multiplicar por 2 su grado de creencia de culpabilidad.

Pero para un genetista un $LR = 2$ es tremendamente bajo, no significa prácticamente nada, y por eso decide no informar de este resultado al juez (con el miedo de que el juez sólo tenga en cuenta este resultado y condene al acusado porque la "culpabilidad" ahora es del doble). Es decir, el genetista está tomando una decisión que no le corresponde.

Los que llevamos muchos años trabajando en el campo de la biología forense aún recordamos cuando asistíamos a los juicios con informes periciales donde el LR era 2. Este era el caso cuando sólo éramos capaces de analizar el sistema ABO y obteníamos grupo sanguíneo A en la muestra de la escena del delito y en la muestra de referencia (la frecuencia de grupo A en la población española es aproximadamente de 0,5, por lo que el $LR = 1 / 0,5 = 2$). Y la verdad es que los jueces entendían muy bien este resultado, porque sabían que el grupo A es muy frecuente en población española. Interpretaban por tanto que el resultado genético no contradecía la hipótesis de la acusación, pero que su peso respecto a la culpabilidad no era elevado (cualquier otro individuo del grupo A podría haber dejado la mancha en la escena del delito y había bastantes en España). Así que su decisión final se apoyaba en muchas otras pruebas además de las practicadas en el laboratorio de biología forense.

Sin embargo, en la era del ADN, los jueces han perdido esta referencia porque, a diferencia del conocido sistema ABO ("grupo sanguíneo" para los legos en la materia), la frecuencia que un perfil genético puede tener es desconocida para ellos. Y muchos genetistas tienen la creencia de que si le informan al juez de que "el ADN coincide" (aunque sea con un LR de 2), automáticamente el juez va a dictar sentencia contra el acusado. Por tanto, el entendimiento de la valoración de la prueba de ADN por parte de los juristas necesariamente pasa por el entrenamiento de los genetistas para lograr transmitir de forma correcta su significado.

En este trabajo hemos expuesto los problemas del test genético más habitual en los casos criminales, el análisis de marcadores genéticos localizados en el ADN nuclear autosómico. Pero hay otras pruebas genéticas que no aportan tanta información como lo hace la obtención de un perfil genético, como el análisis de ADN mitocondrial (heredado directamente vía materna y por tanto idéntico en todos los individuos relacionados matrilinealmente) o de marcadores localizados en el cromosoma Y (heredado de padre a hijos varones directamente y por tanto idéntico en todos los varones relacionados patrilinealmente). Los valores de LR que se alcanzan tras estos tipos de análisis son como mucho del orden de miles, y sin embargo el genetista los informa porque sabe explicar el significado de este valor. Lo mismo tendría que ocurrir cuando nos enfrentamos a un perfil genético que no es del todo coincidente con el del acusado, ya que en la actualidad existen recomendaciones internacionales [2] y herramientas informáticas disponibles para evaluar perfiles problemáticos [6], pero que se pueden informar pues no alcanzan el estatus de ser resultados no concluyentes.

No es objeto de este artículo que el lector aprenda la formulación del LR de cada caso particular ni recomendar que cualquier perfil genético se valore estadísticamente sea cual sea su calidad. Obviamente no todos los perfiles genéticos de muestras críticas se valoran; es el

analista el que decide si un perfil conflictivo debe ser valorado o simplemente ser informado como no concluyente.

En el pasado muchos laboratorios no consideraban en la valoración estadística final los resultados obtenidos en un marcador genético si éste no coincidía con el obtenido en la muestra del acusado (y los demás marcadores sí coincidían). Y se hacía porque el analista intuía que, por la calidad del perfil genético en cuestión, la no coincidencia en un marcador era simplemente un efecto de los fenómenos estocásticos. Pero, como hemos podido comprobar, eliminar un marcador genético de la evaluación estadística es injusto para el acusado en la mayoría de ocasiones.

Hoy sabemos cómo integrar los efectos producidos por los fenómenos estocásticos en el cálculo del LR, lo cual nos permite ser aún más imparciales y científicos en la interpretación de la prueba de ADN.

8. BIBLIOGRAFÍA

[1] P. Gill, J. Whitaker, C. Flaxman, N. Brown, J. Buckleton, An investigation of the rigor of interpretation rules for STRs derived from less than 100 pg of DNA, *Forensic Sci. Int.* 112 (2000) 17–40.

[2] P. Gill, L. Gusmão, H. Haned, W.R. Mayr, N. Morling, W. Parson, et al., DNA commission of the International Society of Forensic Genetics: recommendations on the evaluation of STR typing results that may include drop-out and/or drop-in using probabilistic methods, *Forensic Sci. Int. Genet.* 6 (2012) 679–688.

[3] Prieto L., “Aplicaciones forenses del ADN”. Centro de Estudios Jurídicos, 2004, pp. 1872-1889, última consulta Diciembre 2013, http://www.cej-justicia.es/cej_dode/flash/ebook/assets/img/documentosjuridicosdogma20100324143610276/documentosjuridicosdogma20100324143610276.pdf

[4] Carracedo A. “Valoración e interpretación de la prueba pericial sobre ADN ante los tribunales”. Centro de Estudios Jurídicos, 2004, pp. 1979-1989, última consulta Diciembre 2013, http://www.cej-justicia.es/cej_dode/flash/ebook/assets/img/documentosjuridicosdogma20100324143302736/documentosjuridicosdogma20100324143302736.pdf

[5] Prieto L. y Carracedo A., “La valoración estadística de la prueba de ADN para juristas”. En Cabezudo Bajo, M.J. (Dir.), *Las bases de datos policiales de ADN. ¿Son realmente una herramienta eficaz en la lucha contra la criminalidad grave nacional y transfronteriza? DNA Police databases. Are they a truly effective tool in the fight against national and cross-border serious crime?*, ed. Dykinson, 2013. ISBN: 978-84-9031-558-3.

[6] P. Gill and Haned H. A new methodological framework to interpret complex DNA profiles using likelihood ratios. *Forensic Sci. Int. Genet.* 7 (2013) 251-63.

Figura 1. Perfil genético de 17 marcadores genéticos (tablas) y electroferograma de 4 de los marcadores genéticos del perfil (sombreado en tabla y gráfico).

D10S1248	vWA	D16S539	D2S1338	AMEL.	D8S1179	D21S11	D18S51	D22S1045
14-16	15-18	9-11	18-21	XY	10-12	29-32.2	14-15	15-18
D19S433	TH01	FGA	D2S441	D3S1358	D1S1656	D12S391	SE33	
13-14	6-9	22-24	11-11	16-17	12-17	17-17	28.2-29	

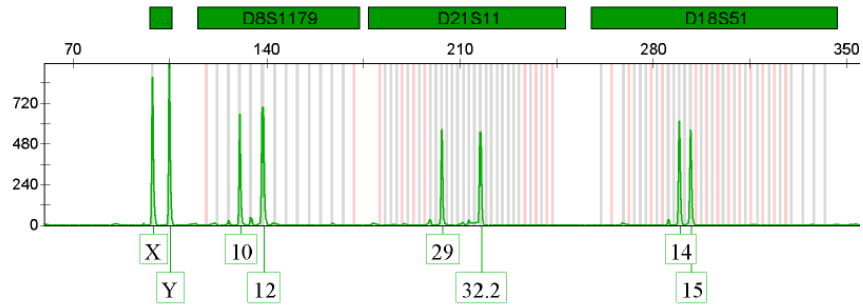


Figura 2. Representación de los efectos estocásticos producidos al tomar repetidas veces una alícuota de un extracto de ADN con 14 copias de alelos (7 del alelo A y 7 del alelo B).
Modificado de Peter Gill.

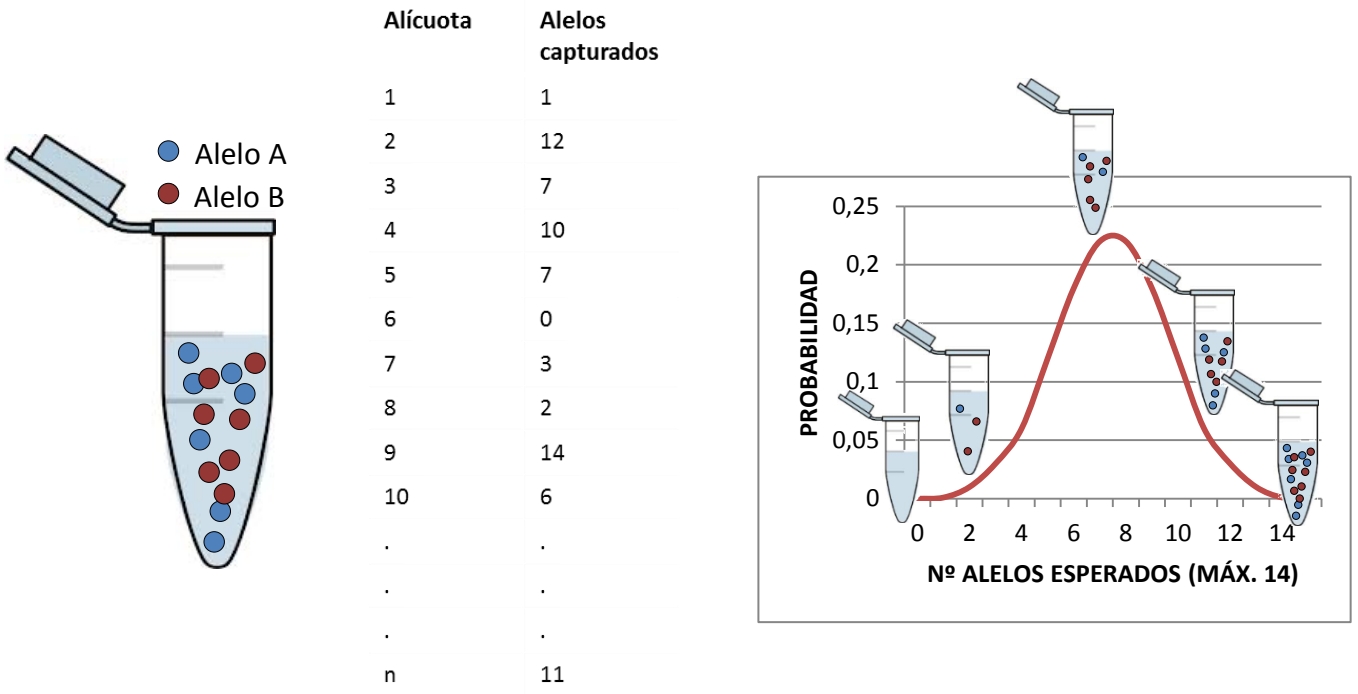


Figura 3. (A) En muestras de buena calidad se obtiene una proporción equilibrada de ambos alelos tras su amplificación y detección. (B) En una muestra con bajo contenido en ADN obtenemos distintos resultados según la proporción de alelos capturados. En el apartado B no se incluyen todos los posibles resultados, sólo se muestran ejemplos de equilibrio entre ambos alelos, desequilibrio y *drop-out* del alelo B en rojo. *Modificado de Perter Gill.*

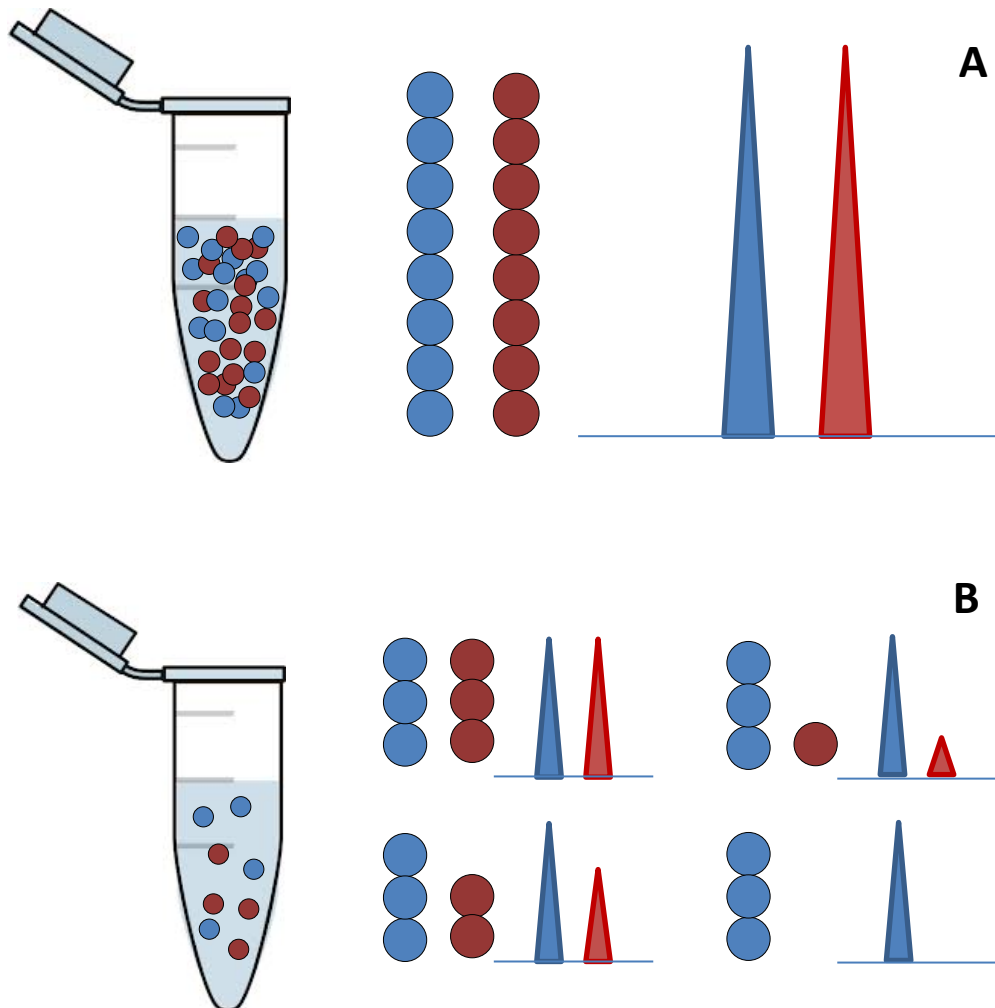


Figura 4. Cálculo del LR en situaciones de coincidencia / no coincidencia entre el perfil genético de referencia (acusado) y el perfil genético hallado en la muestra tomada de la escena del delito. Para simplificar se muestran ejemplos para un único marcador genético.

