

# La Mitocondria en la Medicina Legal y Forense

Dr Ariel Rossi

Médico (Universidad Nacional de Cuyo). Doctor en Medicina (Universidad de Buenos Aires). Especialista en Medicina Legal. Especialista en Cirugía General. Especialista en Cirugía de Cabeza y Cuello. Docente Autorizado, Cátedra de Medicina Legal y Deontología Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

### Resumen

Las mitocondrias son las organelas intracelulares encargadas de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular. Actúan, por lo tanto, como centrales energéticas de la célula y sintetizan ATP a expensas de los sustratos metabólicos. La intoxicación con ácido cianhídrico inhibe estos mecanismos y las alteraciones en el funcionamiento del metabolismo mitocondrial de origen genético o congénito producen innumerables patologías. El conocimiento de las patologías y disfunción de las mitocondrias es de importancia para realizar correctamente el diagnóstico de las causas de muerte. El ADN mitocondrial es de suma importancia en la medicina legal y forense para la identificación de las personas.

**Palabras claves.** Enfermedades mitocondriales, medicina legal y forense, ácido cianhídrico, ADN mitocondrial.

### The Mitochondrion in Legal and Forensic Medicine

#### Summary

Mitochondria are organelles in the cell cytoplasm which supply most of the energy needed for cellular activity. They behave as cell's power plants and synthesize ATP using metabolic substrates. Intoxication with Hydrocyanic Acid inhibits the synthesis of ATP, generating alterations in the mitochondrial metabolism, either genetic or congenital. The consequences of those alterations are innumerable pathologies. Understanding the pathologies and malfunctions of mitochondria help us to make the right diagnostic about the cause of death. In forensic medicine, mitochondrial DNA is of paramount relevance to people identification.

**Key words.** Mitochondrial diseases, forensic medicine, hydrocyanic acid, DNA mitochondrial.

### Introducción

El conocimiento del funcionamiento de las mitocondrias y las patologías o tóxicos que alteraran su fisiología normal es relevante para la Medicina Legal y Forense, ya que las mismas son las organelas intracelulares encargadas de suministrar la mayor parte de la energía necesaria para la actividad celular. Actúan, por lo tanto, como centrales energéticas de la célula y sintetizan ATP a expensas de los sustratos metabólicos (glucosa, ácidos grasos y aminoácidos).<sup>1</sup>

La formación de ATP se realiza mediante un sistema denominado fosforilación oxidativa (OXPHOS), localizado en la membrana interna de la mitocondria.<sup>1-5</sup>

También tienen otras funciones en la fisiología celular como la regulación intracelular de Ca<sup>2+</sup>, la termogénesis y el control de la apoptosis. Son los principales generadores de especies reactivas del oxígeno en la célula y pueden provocar la muerte celular por necrosis en condiciones de estrés oxidativo.<sup>1, 3-4</sup>

El ADN mitocondrial humano contiene información genética para 13 proteínas mitocondriales y algunos ARN; no obstante, la mayoría de las proteínas de las mitocondrias proceden de genes localizados en el ADN del núcleo celular, que son sintetizadas por ribosomas libres del citosol y luego importadas por la mitocondria. Se han descrito más de 150 enfermedades mitocondriales. Tanto las mutaciones del ADN mitocondrial (ADNmt) como del ADN nuclear dan lugar a enfermedades genéticas mitocondriales que originan un mal funcionamiento de procesos que se desarrollan en las mitocondrias, como alteraciones de enzimas, ARN, componentes de la cadena de transporte de electrones y sistemas de transporte de la membrana interna; muchas de ellas afectan al músculo esquelético y al sistema nervioso central.<sup>5</sup>

### Enfermedades mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales, también conocidas como encefalomiopatías mitocondriales o afecciones de fosforilación oxidativa, son un grupo heterogéneo de alteraciones caracterizadas por un fenotipo complejo en el que la mayoría de los pa-

---

**Correspondencia.** Dr Ariel Rossi  
Bauness 2337, CABA (1431), Argentina  
Correo electrónico: dosrossiarriel@hotmail.com

cientes presentan encefalopatía y lesiones musculares, además de que pueden dañarse otros órganos como hígado, riñones, corazón, retina, médula ósea, nervios periféricos y páncreas.<sup>3-6</sup>

Dependiendo de cuáles sean las células afectadas, los síntomas pueden incluir: pérdida del control motor, debilidad muscular y dolor, desórdenes gastrointestinales y dificultades para tragar, retardo en el crecimiento, enfermedad cardíaca, enfermedad hepática, diabetes, complicaciones respiratorias, problemas visuales y/o auditivos, acidosis láctica, retrasos en el desarrollo y susceptibilidad a las infecciones.<sup>5,7</sup>

El ADNmt puede dañarse por los radicales libres formados en la mitocondria; así, enfermedades degenerativas relacionadas con el envejecimiento, como la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer, ataxia de Friedreich y las cardiopatías pueden tener relaciones con lesiones mitocondriales.<sup>2,8-9</sup>

Las células que más energía requieren en el organismo humano son las neuronas y las células musculares, las que se verán gravemente afectadas ante una disfunción mitocondrial. Las neuronas son particularmente sensibles a las disfunciones mitocondriales porque, de hecho, la fosforilación oxidativa es la que provee de ATP y la mitocondria al participar también en la homeostasis celular del Ca<sup>2+</sup>, interviene decisivamente en la modulación de la excitabilidad neural y la transmisión sináptica. La disfunción de las mitocondrias por estrés oxidativo puede generar convulsiones epilépticas.<sup>10-12</sup>

La gran variabilidad en la presentación clínico-patológica de la patología mitocondrial es el reflejo de la complejidad estructural, funcional y genética de la cadena respiratoria. Es necesario, por lo tanto, conocer mejor sus posibles presentaciones clínicas, las alteraciones metabólicas asociadas y el protocolo de estudio indicado.

#### **A) Hay enfermedades asociadas a los defectos nucleares:**<sup>3, 11-16</sup>

a. La deficiencia del complejo I (NADH ubiquinona oxidoreductasa) es una forma neonatal severa con muerte en los primeros días de vida. Se puede presentar como Síndrome de Leigh, miocardiopatía, hepatopatías, tubulopatías renales, catarata y lactacidemia. Este síndrome es el más frecuente, pero no presenta manifestaciones hasta después del primer año de vida, cuando se produce una regresión con hipotonía y aparecen alteraciones del sistema nervioso central (síndrome piramidal, ataxia, oftalmoplejía, ptosis, nistagmo, distonía, temblor, atrofia óptica, neuropatía periférica y dificultad respiratoria).

b. La deficiencia del complejo II (succinato-ubiquinona oxidoreductasa) se asocia con síndrome de Leigh, paraganglioma autonómico dominante y feocromocitoma (familiar y esporádico).

c. La deficiencia de coenzima Q10 (en el músculo esquelético) se presenta con mioglobulinuria,

alteraciones del sistema nervioso central (ataxia, epilepsia, retraso mental, signos piramidales) y fibras rojas rasgadas. En la biopsia muscular se encuentra aumento de los lípidos.

d. La deficiencia del complejo IV (citocromo C oxidasa) tiene una forma neonatal con hipotonía, insuficiencia respiratoria y aumento del ácido láctico, que lleva a la muerte en los primeros días de la vida, y una forma donde se combinan cardiopatía y encefalopatía en niños.

e. El ADNmt anormal por defectos de genes nucleares se puede manifestar como un Síndrome de Alpers-Huttenlocher, caracterizado por encefalohepatopatía rápidamente progresiva en niños, síndrome de delección múltiple del ADNmt autonómico dominante, caracterizado por oftalmoplejía progresiva externa, debilidad muscular progresiva y catarata bilateral o síndrome mio-neurogastrointestinal, caracterizado por episodios de pseudoobstrucción intestinal, oftalmoplejía externa, polineuropatía y leucoencefalopatía.

#### **B) Hay enfermedades asociadas con mutaciones puntuales:**<sup>3, 7, 14, 17-22</sup>

a. Síndrome MERRF (epilepsia mioclónica y fibras rojas rasgadas) que se caracteriza por epilepsia mioclónica, debilidad proximal, ataxia, sordera y demencia, con inicio a cualquier edad, y se puede acompañar de neuropatía periférica, degeneración corticoespinal, atrofia óptica, disfunción multiorgánica con miopatía, disfunción tubular renal proximal, cardiomiopatía y aumento del ácido láctico.

b. El Síndrome MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios parecidos a un accidente cerebrovascular), además de la tríada que le da nombre, puede acompañarse de migraña, vómitos, demencia, epilepsia, sordera, ataxia, retinosis pigmentaria, cardiomiopatía, disfunción tubular renal proximal y miopatía. Su inicio ocurre a cualquier edad.

c. Síndrome NARP (neuropatía, ataxia y retinosis pigmentaria) sin fibras rojas rasgadas en la biopsia del músculo.

d. Neuropatía óptica hereditaria de Leber, que puede limitarse a una atrofia óptica bilateral subaguda o estar asociada a otras manifestaciones con distonía. Se inicia entre los 12 y 30 años, predominantemente en varones.

#### **C) Enfermedades atribuibles a reorganizaciones del ADNmt por inserciones o delecciones, o ambas:**<sup>3, 6, 21-23</sup>

Estas mutaciones, esporádicas y heteroplásticas, se asocian a enfermedades como Síndrome de Kearns-Sayre, Síndrome de Pearson, Oftalmoplejía externa progresiva crónica esporádica y Síndromes leucoencefalopáticos.

Estas patologías se acompañan de ptosis, oftalmoplejía y miopatía con fibras rojas rasgadas, retinosis pigmentaria, alteraciones cardíacas, diabetes mellitus, sordera, ataxia cerebelosa y proteínas en el líquido cefalorraquídeo, anemia, leucopenia, trombocitopenia, disfunción pancreática exocrina, debilidad e intolerancia al ejercicio, y comienzan generalmente antes de los 20 años.

**D) Los estudios complementarios que pueden ayudar en el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales son:**<sup>3, 6, 8</sup>

- a. Biopsia de músculo. La más útil debe estar examinada a buscar:
  - Fibras rojas rasgadas (RRF).
  - Agregados periféricos en las fibras con la reacción sorbitol deshidrogenasa (SDH).
  - Respuesta de las fibras con la reacción de la ciclooxigenasa (COX).
  - Aumento de los lípidos dentro de las fibras musculares.
- b. Niveles de creatina-fosfoquinasa (CPK), los que pueden ser normales o estar ligeramente elevados.
- c. Medición de ácido láctico sérico que puede encontrarse elevado con una relación lactato/piruvato mayor de 20.
- d. Análisis molecular para la búsqueda de mutaciones en el ADNmt.

**Intoxicación con ácido cianhídrico**

La intoxicación con ácido cianhídrico inhibe la cadena de transporte de electrones ya que se unen más fuertemente que el oxígeno a los centros Fe-Cu en la citocromo c oxidasa, en sus diferentes estados redox y en el mecanismo de inhibición de enzimas antioxidantes, evitando la reducción del oxígeno, todo esto a nivel mitocondrial.<sup>24-25</sup>

También se une e inactiva aproximadamente 40 enzimas, entre las cuales se pueden mencionar las siguientes: catalasa, ácido ascórbico oxidasa, peroxidasa, tirosinasa, fosfatasa, xantino oxidasa, succínico deshidrogenasa, superóxido dismutasa, carboxilasa vitamina K dependiente y anhidrasa carbónica. Además, se une a la metahemoglobina y a la hidroxicobalamina. Pero, la acción más importante desde el punto de vista toxicológico es la unión a la citocromo c oxidasa.<sup>26-30</sup>

**ADN mitocondrial**

El ADN mitocondrial (ADNmt) es un material genético circular cerrado de doble cadena que se localiza en el interior de las mitocondrias celulares. El ADN mitocondrial se hereda por vía materna,<sup>5</sup> es decir, aunque tanto hombres como mujeres tienen ADN mitocondrial, únicamente estas últimas lo transmiten a su descendencia. Ello se debe a que durante la fecundación es el óvulo el que aporta el

citoplasma al cigoto, y es en el citoplasma donde se localizan las mitocondrias, si bien se ha descrito ADNmt paterno.<sup>31</sup>

Varias características diferencian la genética del ADNmt de la del DNA nuclear:

- a) Herencia materna: el ADNmt se hereda exclusivamente de la madre.
- b) Poliplasmia: esto es que en cada célula hay cientos o miles de moléculas del ADNmt.
- c) Segregación mitótica: durante la división celular las mitocondrias se distribuyen al azar entre las células hijas; en una persona normal, se tiene el mismo ADNmt (situación llamada de homoplasmia), si en una célula se encuentran ADNmt normal, y mutado se habla de heteroplasmia.
- d) Alta velocidad de mutación, siendo la tasa de mutación espontánea del ADNmt diez veces mayor que en ADN nuclear.<sup>3</sup>

Este genoma contiene información para 37 genes: dos ARN ribosomales (ARNr), 22 ARN de transferencia (ARNt) y los genes para las 13 proteínas estructurales de los 4 complejos de la fosforilación oxidativa (siete subunidades del complejo I, una del complejo III, 3 del complejo IV y 2 del complejo V). Solo el complejo II se codifica completamente por el ADN nuclear.<sup>32</sup>

La fosforilación oxidativa consiste de 5 complejos enzimáticos protein-lipídicos localizados en la membrana interna de la mitocondria.

El ADNmt es una molécula circular de 16.569 pares de bases y codifica para una pequeña fracción de las proteínas mitocondriales. También contiene información genética, la cual codifica diferentes subunidades de los complejos enzimáticos del sistema de fosforilación oxidativa.<sup>5, 13, 33-34</sup>

La región mayor no codificante, conocida como región control o *D-Loop*, ocupa 1.122 pares de bases. Esta región se destaca por su elevada tasa de mutación y por ser muy variable entre las diferentes poblaciones. La variabilidad en la región control se concentra básicamente en tres regiones o segmentos hipervariables, HVSI, HVSII y HVSIII.

De las tres, la más polimórfica es la HVSI, por lo que es la que se analiza principalmente en estudios de Antropología, Genética de Poblaciones y Medicina Forense.

El estudio del ADNmt resulta especialmente recomendado cuando se trabaja con muestras muy degradadas, como es de esperar en ADN antiguo. Se calcula que una célula puede contener hasta un centenar de mitocondrias, y que dentro de cada mitocondria coexisten entre 1.000 y 10.000 copias de ADNmt. Este elevado número de moléculas de ADNmt en la célula hace que su recuperación en aquellos casos en los que el ADN de partida es muy escaso o está muy degradado, sea mucho más eficiente que el ADN nuclear o autosómico.<sup>35-37</sup>

**Discusión**

El conocimiento de las patologías y disfunción de las mitocondrias, por alteraciones congénitas o

genéticas de las mismas (Enfermedades Mitocondriales), se presentan como un grupo heterogéneo de alteraciones, caracterizadas por encefalopatías y lesiones musculares, pudiendo dañar otros órganos como hígado, riñones, corazón, retina, médula ósea, nervios periféricos y páncreas, acompañadas en mayor o menor medida con distintos grados de atrofia muscular. Para realizar un correcto diagnóstico forense, hay que recordar que estas patologías pueden modificar la secuencia clásica de la rigidez cadavérica, la que suele comenzar más tardíamente, ser más débil, pero de mayor duración, comenzando generalmente por las regiones musculares alteradas por estas enfermedades, más frecuentemente en los miembros inferiores, o de comienzo temprano si se acompañó de convulsiones por afectación del sistema nervioso. Tengamos presente que la rigidez cadavérica es de sumo interés en el diagnóstico médico-legal, diagnóstico de muerte real, determinación de la data de la muerte y reconstrucción de las circunstancias en que se produjo.<sup>38-41</sup>

El conocimiento cabal de la intoxicación con ácido cianhídrico es necesario para interpretar las alteraciones que pueden llevar a la muerte o producir modificaciones en el cadáver.<sup>38, 42</sup>

De la misma manera, el conocimiento del ADNmt es necesario para la identificación de los cadáveres, de las relaciones filiales o de las personas comprometidas en hechos delictivos.<sup>38, 40, 43-45</sup>

**Agradecimientos.** Al Prof Dr Luis A Kvitko, estímulo permanente de los docentes de la Cátedra de Medicina Legal y Deontología Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires.

## Bibliografía

- De Robertis Eduardo, Hib José. Fundamentos de Biología Celular y Molecular de De Robertis, El Ateneo, Buenos Aires, 2004, pp. 159-179.
- Wallace D.C., Lott M.T. Mitochondrial genes in degenerative diseases, cancer and aging. En: Emery and Rimoin's. Principles and practice of medical genetics, Edinburgh: Churchill-Livingstone, 2002: 299-383.
- Montoya J., Playán A., Solano A., Alcaine M.J., López Pérez M.J., Pérez Martos A. Enfermedades del ADN mitocondrial. Rev Neurol 2000; 31(4):324-333.
- Kowaltowski A.J. Alternative mitochondrial functions in cell physiopathology: beyond ATP production. Braz J Med Biol Res 2000; 33(2): 241-50.
- Montoya Julio. Biogénesis y Patología Mitocondrial. Rev Real Academia de Ciencias. Zaragoza. 2005; 60: 7-28.
- Ruano Calderón L. Para entender las mitocondriopatías. Arch Neurocién (Mex) 2002; 7(4):192-6.
- Ruiz-Pesini E., López-Gallardo E., Dahmani Y., Herrero M.D., Solano A., Díez-Sánchez C., López-Pérez M., Montoya J. Enfermedades del sistema de fosforilación oxidativa mitocondrial humano. Rev Neurol 2006; 43(7):416-424.
- Kösel S., Hofhaus G., Maasen A., Vieregge P., Graeber M.B. Role of mitochondria in Parkinson disease. Biol Chemistry 1999; 380:865-9.
- Rodríguez-Santiago B., Casademont-Pou J., Nunes V. ¿Existe relación entre la enfermedad de Alzheimer y defectos en el ADN mitocondrial? Rev Neurol 2001; 33(4):301-305.
- Rubio González Tamara, Verdecia Jarque Manuel Las enfermedades mitocondriales: Un reto para las ciencias médicas. MEDISAN 2004; 8(1):43-50.
- García-Peñas J.J. Autismo, epilepsia y enfermedad mitocondrial: puntos de encuentro. Rev Neurol 2008; 46 (Supl. 1):S79-S85.
- Jiménez-Caballero P.E., Mollejo-Villanueva M., Álvarez-Tejerina A. Encefalopatía mitocondrial por déficit del complejo I. Hallazgos en la biopsia cerebral y evolución clínica tras tratamiento farmacológico. Rev Neurol 2008; 47(1):27-30.
- Johns D.R. Mitochondrial DNA and disease. N Engl J Med 1995; 333(10): 638-44.
- Van Coster R., Meirleir L. Mitochondrial cytopathies and neuromuscular disorders. Acta Neurol Belg 2000; 100:156-61.
- Rosing H.S., Hopkins L.C., Wallace D.C., Epstein C.M., Weidenheim K. Maternally inherited mitochondrial myopathy and myoclonic epilepsy. Ann Neurol 1985; 17:228-37.
- Blanco-Barca O., Pintos-Martínez E., Alonso-Martín A., Escribano-Rey M.D., Campos-González Y., Arenas J., Eirís-Puñal J., Castro-Gago M. Encefalomiopatías mitocondriales y síndrome de West: una asociación frecuentemente infradiagnosticada. Rev Neurol 2004; 39(7):618-623.
- Chinnery P.F., Howell N., Lightowlers R.N., Turnbull D.M. Molecular pathology of MELAS and MERRF. The relationship between mutation load and clinical phenotypes. Brain 1997; 120:1713-27.
- Manfredi G., Schon E.A., Moraes C.T., Bonilla E., Berry G.T. A new mutation associated with MELAS is located in a mitochondrial DNA polypeptide-coding gene. Neuromuscular Disord 1995; 5:391-8.
- Moraes C., Ciacci F., Silvestri G. Atypical clinical presentations associated with the MELAS mutation at position 3243 of human mitochondrial DNA. Neuromuscular Disord 1993; 3:43-50.
- Holt I.J., Harding A.E., Petty R.K., Morgan-Hughes J.A. A new mitochondrial disease associated with mitochondrial DNA heteroplasmy. Am J Hum Genet 1990; 46:428-35.
- Wallace D.C., Singh G., Lott M.T., Hodge J.A., Schurr T.J., Lezza A.M. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Science 1988; 242:1427-30.
- Moraes C.T., DiMauro S., Zeviani M. Mitochondrial DNA deletions in progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. N Engl J Med 1989; 320:1293-9.
- Leonard J.V., Schapira A.H. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. Lancet 2000; 355:299-310.
- Dreisbach Robert H., Robertson William O. Manual de Toxicología Clínica, prevención, diagnóstico y tratamiento, Manual Moderno, México, 1999.
- Quiroga, Patricia N.; Olmos, Valentina. Revisión de la toxicocinética y la toxicodinamia del ácido cianhídrico y los cianuros, Acta Toxicol. Argent. (2009) 17(1): 20-32
- World Health Organization (WHO): Hydrogen Cyanide and Cyanides: Human Health Aspects. Concise International Chemical Assessment Document; 2004.61.

27. Kerns, W.P.; Kirk, M.A.: Cyanide and Hydrogen Sulfide. En: Goldfrank's Toxicologic Emergencies 6th ed. Goldfrank, Flomenbaum, Lewin, Weisman, Howland, Hoffman Eds. Appleton and Lange, Stamford, Connecticut, 1998, p. 1569.
28. Baskin, S.T.; Brewer, T.G.: Cyanide poisoning. En: Textbook of Military Medicine, Medical aspects of chemical and biological warfare. Zajtchuk and Bellamy Eds. Office of the Surgeon General Department of the Army, Washington DC, USA, 1997, p. 271.
29. Agency for Toxic Substances & Disease Registry (ATSDR). (2006): Toxicological Profile for cyanide. Department of Health and Human Services. Public Health Statement for Cyanide. <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp8.pdf>
30. Doud, P.; Ham, S.W. Mechanism of cyanide inhibition of the blood clotting, vitamin K-dependent carboxylase. Proceedings of the National Academy of Sciences. 1991; 88: 10583-85.
31. Schwartz Marianne, Vissing John. Paternal inheritance of mitochondrial DNA. N Engl J Med 2002 Aug 22; 347(8):576-80.
32. De Recondo J., De Recondo A.M. Les myopathies métaboliques. In: De Recondo J. et De Recondo A.M. eds.: Pathologie du muscle strié de la biologie cellulaire a la thérapie. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2001.
33. Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., de-Brujin M.H.L., Coulson A.R., Drouin J., et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature 1981; 290:427.
34. Shoubridge E.A. Nuclear genetic defects of oxidative phosphorylation. Hum Mol Genet 2001; 10(20):2277-84.
35. Wilson M.R., DiZinno J.A., Polansky D., Reploge J, Budowle B. Validation of mitochondrial DNA sequencing for forensic casework analysis. Int J Legal Med 1995; 108: 68-74.
36. Holland MM, Parsons T.J. Mitochondrial DNA sequence analysis validation and use for forensic casework, Forensic Sci Rev 1999; 11: 21-50.
37. Marqués Negrodo M.L., Sanz Zamarro M.I., Villa Rodríguez L., García Tejerina R., Álvarez-Maldonado Paramés T., Rubiano Rubiano J.C., Coca Menchero S. Identificación sanitaria: la huella genética. Sanid Mil. madridd jul.-set. 2011; vol 67, n 3.
38. Villanueva Cañadas Enrique, Gisbert Calabuig Juan Antonio. Medicina Legal y Toxicología, Masson, Barcelona, 2004.
39. Vargas Alvarado Eduardo. Medicina Legal, Trillas, México, 1996.
40. Kvitko Luis Alberto, Covelli José Luis, Foyo Roberto. Medicina Legal y Deontología Médica, Cátedra de Medicina Legal y Deontología Médica. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires, Doyuna, Buenos Aires, 2010.
41. Di Maio Vicente J.M., Dana Suzanna E. Manual de Patología Forense, Díaz de Santos, Madrid, 2003.
42. Vázquez Fanego Héctor Osvaldo. Investigación medico-legal de la muerte, Astrea, Buenos Aires, 2003.
43. Jiménez-Arce Gerardo, Morera-Brenes Bernal. Revisión sobre la extracción de ADN partir de huesos humanos, Med. Leg. Costa Rica. Heredia set. 1999. v.16 n.1-2.
44. Espinoza Esquivel Marta, Morales Cordero Ana Isabel, Núñez Rivas Gladys, De la Fuente Sandra Silva, González Sal Luis. La suplantación en las pruebas de paternidad, ¿una posibilidad?, Med. Leg. Costa Rica. Heredia sep. 2004. v.21 n.2.
45. Chieri Primarosa, Zannoni Eduardo. Prueba del ADN, Astrea, Buenos Aires, 2005, pp. 153-172.