

Registro Nacional Colaborativo de Alteraciones y Variantes Cromosómicas Humanas : Diez Años

CÉSAR PAZ-Y-MIÑO,¹ MARÍA EUGENIA SÁNCHEZ,¹ RAMIRO BURGOS,¹ MERCEDES DEL POZO,¹ MARÍA VERÓNICA DÁVALOS,¹ CARLOS JULIO TOBAR,¹ CHRISTIAN PÉREZ,¹ LIGIA OCAMPO,² PAOLA E. LEONE.¹

¹ Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana, Dept. Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias, Pontificia Universidad Católica, ² Sociedad de Lucha Contra el Cáncer (SOLCA), Quito-Ecuador.

RESUMEN. En Ecuador los problemas de salud son originados por la existencia de una pobre situación socioeconómica. A pesar de esto, hemos realizado el Registro Nacional Colaborativo de Alteraciones y Variantes Cromosómicas Humanas en el cual se han recolectado datos de aberraciones cromosómicas sexuales y somáticas, así como también variantes y polimorfismos cromosómicos con un total de 1.453 cariotipos registrados (72,40 % anormales). Los datos han sido obtenidos por comunicación personal de los investigadores, de la literatura científica a nivel local y de bases de datos de algunos laboratorios de genética. El Síndrome de Down fue la alteración más frecuentemente (44,8%) encontrada en nuestros datos correspondiendo con las frecuencias internacionales obtenidas en estudios similares. Lo mismo fue observado en el resto de alteraciones cromosómicas. Un hallazgo importante es la alta frecuencia de mosaicismo encontrada en el Síndrome de Down (7,37%) en la población ecuatoriana, al ser comparado con la literatura de otras regiones. Esto podría deberse a la gran altitud en la cual están localizadas algunas regiones de Ecuador y al componente genético de la población. Estos datos son importantes en la planificación de programas de salud comunitaria. (*Metro Ciencia* 7(2): 36-40; 1998)

Palabras Clave: Registro colaborativo, Alteraciones cromosómicas.

ABSTRACT. In Ecuador health problems are originated by a poor social-economic situation. In spite of this, we have elaborated the National Collaborative Registry of Human Chromosomal Variants and Anomalies which has compiled data of sex and somatic chromosomal aberrations, as well as chromosomal variants and polymorphisms over a total of 1.453 karyotypes registered (72,40% abnormal). Data has been obtained from personal communication from investigators, compilation of local scientific literature and from data bases from several laboratories of Genetics. Down's Syndrome was the most frequent alteration (44,8%) found in our data and this finding corresponds to the international frequencies obtained in other similar studies. The same was observed in the rest of chromosomal alterations. An important finding is the high frequency of mosaicism in Down's Syndrome (7,37%) in the Ecuadorian population, when compared to literature from other regions. This may be due to the high altitude at which some regions of Ecuador are located, and to the genetic background of the population. It is important to take this data into account in order to plan health community programs related to genetics. (*Metro Ciencia* 7(2): 36-40; 1998)

Key words: Collaborative registry, Chromosomal alterations.

INTRODUCCIÓN

Ecuador es un país Latinoamericano en vías de desarrollo, en el cual los problemas de salud son originados por la mala situación socioeconómica. Esto se ve reflejado en los índices de salud que provocan una situación dramática, con una tasa de nacimiento de 15.6/1.000 habitantes, un crecimiento poblacional de 2.4% /año, una tasa de muerte infantil de 29.4/1.000, un producto interno (nacional) bruto de \$1.040/habitante/año y un porcentaje muy alto de pobreza.^{1,2}

Entre las causas más frecuentes de morbi-mortalidad in-

fantil, las cuales posiblemente estén relacionadas a condiciones genéticas, se encuentra el crecimiento intrauterino retardado que ocupa el cuarto lugar, malformaciones cardíacas y sus problemas relacionados en octavo lugar y síndromes con signos y síntomas no muy bien definidos están ocupando el décimo lugar.²

Aún cuando hay una razón para sospechar de la gran incidencia de los problemas genéticos y malformativos, los programas de salud no incluyen estas situaciones patológicas como una de sus prioridades dentro de su plan de trabajo.

A pesar de que grupos de trabajo en Genética Humana han tomado en cuenta estas patologías dentro de sus programas de investigación, actualmente en el Ecuador no existe un registro completo de la incidencia de las diferentes anomalías y variantes cromosómicas y genéticas presentes en nuestra población. Sin embargo, existen varios estudios de los cuales ha sido posible obtener datos muy informativos y útiles.³⁻⁶

Dirección para correspondencia: César Paz-y-Miño, M.D, Prof. Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana, Departamento de Ciencias Biológicas, Facultad de Ciencias y Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, P.O. Box 17-01-2184, Fax: (593-2)509-680, Telf: (593-2)565-627 Ext. 1193, e-mail: cpazymino@puceuio.puce.edu.ec, Quito-Ecuador.

Los datos obtenidos en nuestra Institución, muestran que de un total de 12.112 recién nacidos, la incidencia de alteraciones cromosómicas en Quito es de 0.25%. Esto corresponde a la tercera causa de enfermedad dentro de los nacidos vivos.⁷ Por otro lado, datos obtenidos muestran que de 54.079 nacidos vivos en Quito, 4.9% presentaron malformaciones congénitas. Estos datos constan en el Registro Latinoamericano de Malformaciones Congénitas.⁸

Con el objeto de implementar estudios epidemiológicos o políticas de salud para prevenir alteraciones cromosómicas es imperativo obtener datos de las alteraciones más frecuentes en determinada población. Se ha recogido, durante 10 años, datos de las alteraciones cromosómicas estudiadas en los centros de Genética,⁹ para conformar este registro cuyo principal objetivo es obtener la mayor cantidad de datos de las instituciones dedicadas a realizar estudios genéticos, a nivel nacional, para de esta manera actualizar este registro, con el fin de poner a disposición de las personas e instituciones interesadas una información más completa y organizada, lo que nos permitirá tener una idea aproximada de la frecuencia de alteraciones cromosómicas en nuestro país lo que nos conducirá a una futura planificación de las acciones de salud genética en la comunidad y por otro lado, poder comparar con datos de otras regiones geográficas del mundo.

MATERIALES Y MÉTODOS

La información que ha permitido actualizar el presente trabajo incluye datos expuestos en el Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana de la PUCE recogidos hasta el mes de Abril de 1998. Se incluyeron además datos expuestos en el Primer Seminario de Genética Humana (1997) y la información que se pudo obtener de la bibliografía.¹⁰⁻¹²

Los datos obtenidos fueron procesados de acuerdo a las regulaciones del Registro de Variantes y Anomalías Cromosómicas Humanas que es un Registro Internacional de Cariotipos Anormales¹³ y del Catálogo de Variantes y Anomalías Cromosómicas.¹⁴ Para la organización de la información se utilizaron hojas de datos, cuyo modelo se adaptó del Registro de Variantes y Anomalías Cromosómicas Humanas.¹³ Los datos fueron codificados según el Sistema Internacional de Nomenclatura Citogenética Humana.¹⁵

El registro incluye todos los estudios citogenéticos realizados en sangre periférica de acuerdo con la técnica estándar.^{16,17}

El porcentaje de cariotipos anormales fue calculado del número total de casos registrados. En algunos casos un mismo individuo presentó un cariotipo con dos o más variantes que fueron registradas separadamente. Cada alteración fue calculada del número total de alteraciones autosómicas y de los cromosomas sexuales y dentro de ellas los mosaicos fueron calculados del número total de hallazgos citogenéticos de cada tipo de anomalía. El porcentaje de variantes, polimorfismos y fragilidad espontánea fue calculado del número total de casos registrados. Se incluyeron también datos de cariotipos nor-

males y en forma separada se registraron cariotipos normales de personas que presentaron problemas de infertilidad, esterilidad, abortos a repetición y un caso de embarazo anembrionario.

Adicionalmente se realizó un análisis estadístico de los hallazgos citogenéticos en el Síndrome de Down utilizando la prueba estadística de Chi-Cuadrado, con un nivel de significación del 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

De un total de 1.453 casos registrados, 1052 (72,4%) presentaron cariotipo anormal, 346 (23,8%) presentaron cariotipo normal y 80 (5,5%) que no pudieron ser correctamente tipificados debido a la presencia de fragmentos cromosómicos, microcromosomas o simplemente no se pudo definir su cariotipo. Los hallazgos citogenéticos están resumidos en las Tablas 1, 2 y 3

Tabla 1. Número de alteraciones de los cromosomas autosómicos.

Tipo de Alteración	Número	(%) *
Trisomía 22	1	0,10
Trisomía 21		
Simple	583	60,35
Mosaico	48	4,96
Isocromosomas	2	0,20
Translocación simple	13	1,34
Translocación en mosaico	1	0,10
Trisomía detectada en sangre periférica	4	0,41
Trisomía 19	2	0,20
Trisomía 19 (mosaico)	1	0,10
Trisomía 18	17	1,75
Trisomía 18 (mosaico)	1	0,10
Trisomía 13	14	1,44
Trisomía 9 (mosaico)	2	0,20
Anillo de cromosoma 9	1	0,10
Trisomía 8	2	0,20
Trisomía + microcromosoma (no identificado)	3	0,31
Trisomía + microcromosoma (mosaico)	2	0,20
Trisomía parcial		
9p+	1	0,10
7p+	1	0,10
4p+	1	0,10
19p+	1	0,10
+20?	1	0,10
+7p	1	0,10
+19q	1	0,10
+21q-	1	0,10
Otros no identificados	1	0,10
Monosomía parcial		
18p-	1	0,10
12p-	1	0,10
5p-	3	0,31
13q-	2	0,20
13 del (q21->q22)	1	0,10
Otros no identificados (mosaico)	1	0,10
Isocromosoma 17	1	0,10
Total	716	

* Porcentaje calculado del número total de alteraciones de los autosomas y de los cromosomas sexuales.

Tabla 2. Número de alteraciones de los cromosomas sexuales

Tipo de Alteración	Número	(%) *
ALTERACIONES DEL SEXO GONADAL		
Disgenesia gonadal de origen cromosómico		
Síndrome de Turner		
Monosomía simple del X	101	10,45
Mosaico	49	5,07
Isocromosomas iXp-iXp	6	0,62
Isocromosomas en mosaico	8	0,82
Translocación + Isocromosoma	1	0,10
Microcromosoma	1	0,10
Microcromosoma en mosaico	3	0,31
Anillo	1	0,10
Anillo en mosaico	1	0,10
Trisomía X	3	0,31
Trisomía X en mosaico	3	0,31
Frágil Xq.27.3 (Síndrome de Martin Bell)	6	0,62
Síndrome de Klinefelter XXY		
Simple	15	1,55
Mosaico	3	0,31
Mosaico + microcromosoma	1	0,10
ALTERACIONES DE LOS CONDUCTOS SEXUALES	1	0,10
Pseudohermafroditismo femenino	10	1,03
Pseudohermafroditismo femenino en mosaico	1	0,10
Pseudohermafroditismo masculino	5	0,51
Pseudohermafroditismo masculino de origen Cromosómico		
45,XO/46,XY	17	1,75
47,XXY	7	0,72
46,XY/47,XXY	3	0,31
48,XXYY	4	0,41
49,XXXXY	1	0,10
Total	250	

* Porcentaje calculado del número total de alteraciones de los autosomas y de los cromosomas sexuales.

En el presente trabajo de un total de 716 alteraciones autosómicas, las más comúnmente observadas en orden de frecuencia fueron: Trisomía 21 y sus variantes 651 (90,9%), con un mosaico de 7,37%, la Trisomía 18 con un porcentaje de 2,51% y la Trisomía 13 con 1,95%.

La Monosomía simple del cromosoma X presentó un alto porcentaje (68,4%) que junto con las variantes del Síndrome de Turner fueron las más frecuentes dentro de las alteraciones de los cromosomas sexuales.

Adicionalmente se encontraron 84 casos que presentaron problemas de infertilidad, esterilidad y abortos a repetición con cariotipo normal (44 con cariotipo 46, XX y 40 con cariotipo 46, XY), cuyo problema puede deberse a otras causas y no necesariamente a alteraciones de los cromosomas.

DISCUSIÓN

Es muy útil conocer el número de individuos que presentan una determinada alteración cromosómica en determinada área geográfica, con el fin de determinar la incidencia de anomalías. Aunque el número obtenido de

casos registrados podría ser pequeño debido a que representa solamente a los individuos que han sido analizados y reportados clínicamente, existen algunos casos en los cuales los pacientes no han sido diagnosticados ni tratados por los médicos correspondientes. Pueden presentarse también casos que no han sido reportados debido a un muy corto período de vida después del nacimiento o a un deficiente sistema de salud que los incluya dentro del diagnóstico médico, lo cual es más frecuente en área rurales.

Al comparar la incidencia y la frecuencia de alteraciones y variantes cromosómicas de nuestro estudio con los datos reportados en la literatura internacional, se encontraron datos muy similares.¹⁸⁻²¹ La alteración cromosómica más común es la Trisomía 21. Se ha determinado que las trisomías son las anomalías cromosómicas más comúnmente identificadas en la especie humana, presentándose en al menos 4% de todos los embarazos clínicamente reconocidos.²² Las trisomías tienen una frecuencia de 1 en 700 nacidos vivos a nivel mundial. En el Ecuador la frecuencia es de 1 en 527 nacidos vivos.⁷ El análisis de los casos con Síndrome de Down no mostró diferencias significativas ($p > 0,05$) cuando se comparó con los estudios de otros países. Sin embargo, resulta importante hacer énfasis en la existencia de diferencias altamente significativas ($p < 0,001$) en lo que al mosaicismo se refiere, cuya frecuencia es casi cuatro veces más alta en nuestra población de estudio. Esto puede ser explicado ya sea por la presencia de un gen recesivo para la no disyunción¹⁸ o por la influencia de factores medioambientales tales como la altitud en la cual la ciudad de Quito está localizada geográficamente (2.800 metros sobre el nivel del mar), o la presión atmosférica y la disminución de los niveles de oxígeno.²³ Esta hipótesis puede ser válida para los individuos nacidos en Quito, que constituyen la mayoría de los cariotipos analizados.

Un dato interesante obtenido en el presente estudio, es la presencia de casos de Síndrome de Down clínicamente diagnosticados en los cuales las alteraciones cromosómicas no fueron evidentes en el análisis citogenético. Esto podría deberse a un mosaicismo no detectado en sangre periférica, con las técnicas citogenéticas disponibles en nuestro laboratorio. Casos similares han sido reportados por otros autores.^{24,25} Sin embargo, actualmente estos casos pueden ser diagnosticados con técnicas moleculares como por ejemplo, hibridización in situ con fluorescencia (FISH).²⁶ También hay casos de individuos fenotípicamente normales en los cuales se detectó trisomía 21 en mosaico provocada por otras causas, resultados que también han sido reportados por nuestro laboratorio así como por otros autores.²⁷⁻³²

En relación con las alteraciones de los cromosomas sexuales, la más frecuentemente observada es el Síndrome de Turner cuyo cariotipo es 45, XO. Esta alteración es también la segunda más frecuente entre las cromosomopatías, tal como ha sido informado por otros autores.²¹ El resto de alteraciones puede ser observada en las Tablas 1 y 2, cuyos datos se corresponden con lo informado en la literatura, a excepción de la Trisomía 21 en

mosaico, la cual tiende a ser más alta en nuestra población de estudio.

Tabla 3. Número de variantes y polimorfismos

Tipo	Número	(%) *
Xq+	1	0,06
Yq+	12	0,82
Yq-	3	0,20
1qh+	1	0,06
9qh+	4	0,27
4p+	1	0,06
14p+	3	0,20
15p+	2	0,13
19p+	1	0,06
22p+	2	0,13
Inv (9) mosaico	1	0,06
t (2;18)	2	0,13
t (4;11)	3	0,20
t (5;14)	5	0,34
t (6;7)	2	0,13
t (7;10)	1	0,06
t (8;X)	3	0,20
t (13;14)	2	0,13
t (13;15)	2	0,13
t (14;21)	1	0,06
t (X;21)	1	0,06
Fragilidad cromosómica espontánea	35	2,4
Total	88	

* Porcentaje calculado del número total de casos registrados: 1453 (cariotipo normal y anorma)

En relación a los polimorfismos (Tabla 3), el Yq+ presenta la frecuencia más alta (0,82%). Adicionalmente la fragilidad espontánea registrada en nuestro laboratorio es de 2,4%.

Este trabajo constituye el primer Registro de Alteraciones Cromosómicas conformado en el Ecuador, lo cual es importante si se toma en cuenta que el registro de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas ofrece la oportunidad de poder dar consejo genético a todas aquellas familias quienes han tenido un hijo con una malformación congénita.³³ Estos datos podrán ser útiles en la práctica biomédica nacional al proveer más información acerca del comportamiento citogenético y biológico de nuestra población debido a que aparte de tener acceso a los datos internacionales de individuos afectados, también hemos recogido datos locales, lo cual podría abrir opciones para el desarrollo de un eficiente manejo biológico y un mejor entendimiento de las alteraciones presentes en nuestra población. Estos descubrimientos eventualmente ayudarán a crear y reforzar más investigaciones sobre alteraciones y variantes cromosómicas en Ecuador y podrán ser usadas dentro de los programas y acciones de salud comunitaria en genética.

BIBLIOGRAFÍA

- Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC): Anuario de Estadísticas Vitales. Nacimientos y Defunciones. Quito-Ecuador, 1996
- Naranjo P: La situación de Salud del País en el inicio de la Década de los Noventa. En: La Salud en el Ecuador, Ministerio de Salud Pública. Quito, 1991: 5-15.
- Paz-y-Miño C, Del Pozo M, Burgos R, Leone PE: Estudio citogenético en individuos con trastornos de la fertilidad. *Metro Ciencia*, 1997; 6(2): 36-39.
- Santillán S, Madera C, González A, Nájera J: Diagnóstico Prenatal Citogenético: Experiencia en 445 casos. *Hospital Carlos Andrade Marín. Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia*, 1995; 3: 38-40.
- Paz-y-Miño C: Síndrome de Fragilidad del Cromosoma X o Síndrome de Martin Bell. *Educación Médica Continuada*. 1988; 22: 2-6.
- Santillán S: Análisis Clínico y Citogenético del Síndrome de Down. Quito: I Congreso Nacional de Ciencias. Libro de Resúmenes, 1987; 153.
- Varas C: Malformaciones Congénitas en Recién Nacidos y Estudio Cromosómico en Polimalformados. Tesis de Licenciatura. P.U.C.E., 1990.
- Naranjo C: Registro Latinoamericano de Malformaciones Congénitas: Informe Ecuador. Universidad Central del Ecuador y Maternidad Isidro Ayora, 1974.
- Paz-y-Miño C, Sánchez ME, Córdova A, Gutiérrez S, Leone PE, Peñaherrera MS, Santillán S, Varas C: Registro Nacional Colaborativo de Alteraciones y Variantes Cromosómicas Humanas. Informe Actualizado. *Metro Ciencia*, 1992; 3: 41-44.
- I Seminario Nacional de Genética Humana. Laboratorio de Genética Molecular y Citogenética Humana, PUCE. Quito, 1997.
- Huiracocha JH: Frecuencia de las Enfermedades Genético Hereditarias en el Área de Pediatría del Hospital Vicente Corral Moscoso de Cuenca de 1982 a 1987. I Encuentro Nacional de Investigación en Ciencias de la Salud. Cuenca (MI-MEO), 1987.
- Mayorga R: Síndrome de Trisomía 13 (Reporte de 1 caso). *Educación Médica Continuada*, 1987; 18: 23-24.
- Borgaonkar DS, et al: Repository of Human Chromosomal Variants and Anomalies. An International Registry of Abnormal Karyotypes. Newark, Delaware: Medical Center of Delaware and University of Delaware, 1990; 5-25.
- Borgaonkar DS: Chromosomal Variation in Man. A Catalog of Chromosomal Variants and Anomalies. New York: Alan R Liss Inc, 1989; 13-30.
- I.S.C.N.: An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Basel: S. Karger Publishers, 1995; 1-113.
- Moorehead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA: Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. *Exp Cell Res*, 1960; 20: 613-616.
- Rajendra BR, Sciorra LJ, Lee M: A rapid culture harvest protocol for amniotic cell cultures. *Hum Genet*, 1981; 59: 416-418.
- Hassold T, Hunt PA, Sherman S: Trisomy in humans: incidence, origin and etiology. *Current Opinion in Genetics and Development*, 1993; 3: 398-403.
- Kuang-Dong W, Pao-Chin Ch, Shuan-Yow L, et al: Chromosomal and Biochemical Screening on Mentally Retarded School Children in Taiwan. *Jpn J Human Genet*, 1991; 36: 267-274.
- Nielsen J, Wohlert M: Chromosome abnormalities found among 34910 newborn children: results from a 13-year incidence study in Århus, Denmark. *Hum Genet*, 1991; 87: 81-83.
- Opitz JM, FitzGerald JM, Reynolds JF, et al: The Montana Fetal Genetic Pathology Program and a Review of Prenatal

- Death in Humans. American Journal of Medical Genetics Supplement, 1987; 3: 93-112.
22. Hassold TJ, Jacobs PA: Trisomy in Man. Ann Rev Genet, 1984; 18: 69-97.
 23. Giménez-Martín G, López-Sáez JF: Acción de la anoxia sobre la mitosis (a-mitosis). Fyton, 1962; 18: 15-22.
 24. Carothers AD: A cytogenetic register of trisomies in Scotland: results of the first 2 years (1989, 1990). Clin Genet, 1994; 46: 405-409.
 25. Hall B: Down's syndrome (mongolism) with normal chromosomes. Lancet II:1026; 1962.
 26. Verma RS, Babu A, Ward DC, Boyle A, Haaf T: Fluorescence In Situ Hybridization techniques. En: Verma RS, Babu A, eds. Human Chromosomes. Principles and Techniques, New York, McGraw-Hill, Inc., Health Professions Division, 1995; 6: 184-231.
 27. Ferrier S: Enfant Mongolien-parent mosaïque. J Genet Hum, 1964; 13: 315-336.
 28. Pfeiffer RA: Resultats d'une étude cytogenétique et clinique de 312 mongoliens. Signification des translocations et mosaïques. Ann Génét. Paris, 1966; 9: 94-96.
 29. Smith DW, Therman EM, Patau KA, Inhorn SL: Mosaicism in mother of two mongoloids. Am J Dis Child.
 30. Verresen H, Van den Berghe H, Creemers J: Mosaic trisomy in the phenotypically normal mother of a mongol. Lancet, 1964; 1: 526-527.
 31. Walker FA, Ising R: Mosaic Down's syndrome in a father and daughter. Lancet, 1969; 1: 374.
 32. Weinstein DE, Warkany J: Maternal mosaicism and Down's syndrome (mongolism). J. Pediatr, 1963; 63: 599-604.
 33. Stoll C, Roth MP, Dott B, Bigel P: Usefulness of a registry of congenital malformations for genetic counseling and prenatal diagnosis. Clinical Genetics, 1986; 29: 204-210.

* Porcentaje calculado del número total de casos registrados.
(1453 (embrión normal y anómalo))

En relación a los polimorfismos (Tabla 3), el Yp+ presen- la frecuencia más alta (0.82%). Adicionalmente la frecuencia esperada registrada en nuestro laboratorio es de 2.4%.

Este trabajo constituye el primer Registro de Alteraciones Cromosómicas conformado en el Ecuador, lo cual es importante si se toma en cuenta que el registro de malformaciones congénitas y alteraciones cromosómicas ofrece la oportunidad de poder dar consejo genético a todas aquellas familias quienes han tenido un hijo con una malformación congénita. Estos datos podrán ser útiles en la práctica biomédica nacional al proveer más información acerca del comportamiento citogénico y biológico de nuestra población debido a que aparte de tener acceso a los datos internacionales de individuos afectado, también hemos recogido datos locales, lo cual permite tener opciones para el desarrollo de un eficiente manejo biológico y un mejor entendimiento de las alteraciones presentes en nuestra población. Estos descubrimientos eventualmente ayudarán a crear y fortalecer más investigaciones sobre alteraciones y variantes cromosómicas en Ecuador y podrán ser usadas dentro de los programas y acciones de salud comunitaria en genética.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC). Anuario de Estadísticas Vitales. Montevideo y Definiciones. Quito-Ecuador, 1995.