

Caracterización clínico genética del síndrome Down en el Estado Plurinacional de Bolivia.

Clinical and genetic characterization of Down's syndrome in the Plurinational State of Bolivia.

Noel Taboada Lugo,^I María Amanda Licea Rodríguez,^{II} Odelinda Acosta Camacho,^{III} Osvaldo Pérez Estévez,^{IV} Rosario Díaz Seranega,^V Luis José Rodríguez Vivar,^{VI} Yaneisy Benítez Ruiz,^{VII} José B. Pérez Galán,^{VIII} Odalys Bravo Téllez.^{IX}

Resumen

El síndrome Down o trisomía del cromosoma 21 constituye el primer síndrome de origen cromosómico descrito y es la causa más frecuente de discapacidad intelectual de origen genético. Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, donde se incluyeron los 1 926 casos con síndrome Down identificados en el estudio clínico-genético, psicopedagógico y social a las personas con discapacidad llevado a cabo en Bolivia por la Misión Solidaria del ALBA “Moto Méndez”, en los períodos de noviembre a diciembre de 2009, y de marzo a agosto de 2010. La mayoría de las personas identificadas tenían menos de 15 años de edad, con una mayor frecuencia en el grupo de edad de 5 a 14 años. Más de la mitad de los casos tuvieron un grado moderado de severidad de la discapacidad intelectual. El mayor número de madres de los individuos afectados tuvieron a sus hijos en las edades de 20 a 34 años. En alrededor de uno cada 37 personas con este síndrome se registraron antecedentes familiares de primer grado de discapacidad intelectual, de ellos aproximadamente la mitad con discapacidad intelectual de otras causas, y ocho casos con otro hermano con este síndrome. En el estudio cromosómico realizado se comprobó que tres pares de hermanos tenían una trisomía libre y en dos pares de hermanos se debió a una translocación cromosómica.

Palabras clave: Síndrome Down, discapacidad intelectual, retraso mental, edad materna, cariotipo.

Abstract

Down's syndrome or trisomy 21 was the first chromosomal origin syndrome described and also the most frequent cause of genetic origin intellectual disability. An observational, descriptive, cross-sectional study was performed, which included the 1 926 Down's syndrome cases identified by the clinical-genetic and psychosocial support to people with disabilities carried out in Bolivia by the Misión Solidaria del ALBA Moto Méndez in the periods from November to December 2009 and March to August 2010. Most people identified with this syndrome were under 15 years of age, with the highest frequency in the 5 to 14 years old group. More than half of cases had a moderate degree of severity of intellectual disability and the largest number of mothers gave birth to their offspring being between 20 and 34 years old. In about one out of every 37 persons with this syndrome a first-degree family history of intellectual disability was reported, approximately half of them with intellectual disability due to other causes, while eight cases had another sibling with this syndrome. In the chromosomal study performed it was found that three pairs of siblings had a free trisomy, while in two pairs of siblings the disability was due to a chromosomal translocation.

Keywords: Down's syndrome, intellectual disability, mental retardation, maternal age, karyotype.

^I Master en Ciencias en Atención Integral al Niño. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Segundo Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Provincia Villa Clara. Cuba. E-mail: drtaboadagenetica@gmail.com

^{II} Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Centro Provincial de Genética Médica. Provincia Granma. Cuba.

^{III} Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor Centro Provincial de Genética Médica. Provincia Santiago de Cuba. Cuba.

^{IV} Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Profesor Instructor Centro Provincial de Genética Médica. Provincia Camagüey. Cuba

Introducción

El síndrome Down (SD) es la más frecuente de las aneuploidías cromosómicas viables, descrita por primera vez por John Langdon Haydon Down en 1866. No fue hasta 1959 que Jerome Lejeune, Marthe Gautier y Raymond Turpín descubrieron la existencia de un pequeño cromosoma en las células de personas con SD, confirmando que la trisomía del cromosoma 21 era la única causa de este síndrome.¹

La incidencia de SD varía entre 1/600 a 1/800 nacidos vivos. Más de la mitad de las concepciones de trisomía 21 abortan de forma espontánea en las primeras fases del embarazo.

Clínicamente se caracteriza por discapacidad intelectual o retraso mental (RM), hipotonía generalizada y un fenotipo característico y constituye la primera causa congénita de discapacidad intelectual.²

La presencia de una dosis extra de genes con *loci* en el cromosoma 21 provoca un desequilibrio en la regulación y coordinación de las funciones de estos genes, y de la interacción génica, que intervienen en el desarrollo del cerebro: tanto en la neuromorfogénesis como en las cascadas neurogénicas, con las consiguientes alteraciones en los patrones funcionales de las neuronas y en sus procesos de señalización, que son elemento esencial de la transmisión interneuronal. Lo que explica la aparición de la discapacidad intelectual en estos casos.¹⁻³

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, donde se incluyeron los 1 926 casos con SD identificados en el estudio clínico-genético, psicopedagógico y social a las personas con discapacidad llevado a cabo en el país por la Misión Solidaria del ALBA “Moto Méndez”, por especialistas cubanos y profesionales de Bolivia y Venezuela, en los períodos de noviembre a diciembre

de 2009 y de marzo a agosto de 2010, con el objetivo de determinar la prevalencia de este síndrome como causa de discapacidad intelectual en los diferentes departamentos bolivianos, la edad materna y el grupo de edad con mayor prevalencia de SD en Bolivia, identificar los diferentes grados de severidad de discapacidad intelectual presente en los casos afectados, determinar la frecuencia de antecedentes de SD y de discapacidad intelectual en familiares de primer grado de los casos y las causas cromosómicas en las parejas de hermanos con SD estudiadas.

Resultados

Se identificaron un total de 1 926 personas con síndrome Down en todo el país, lo que representó el 10,45 % del total de individuos con discapacidad intelectual. Solamente los tres departamentos del Altiplano boliviano (La Paz, Oruro y Potosí) presentaron porcentajes menores que la cifra observada a nivel nacional. (Tabla 1).

Tabla 1. Total de casos con síndrome Down y porcentaje de acuerdo al número de personas con discapacidad intelectual por departamentos.

Departamento	Personas con SD		Total de personas con discapacidad intelectual
	No.	%	
La Paz	291	8,47	3 436
Oruro	26	4,82	539
Potosí	70	7,28	962
Cochabamba	383	12,06	3 175
Chuquisaca	161	10,63	1 514
Tarija	179	12,15	1 473
Pando	27	10,71	252
Beni	136	10,96	1 241
Santa Cruz	653	11,19	5 837
Total	1 926	10,45	18 429

^v Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Genética Clínica. Centro Municipal de Genética Médica de Boyeros. Provincia La Habana. Cuba.

^{vi} Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Pediatría. Centro Provincial de Genética Médica. Provincia Holguín. Cuba

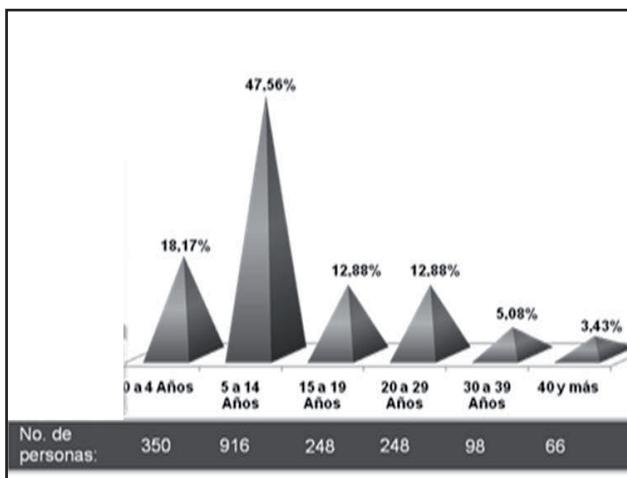
^{vii} Master en Asesoramiento Genético. Licenciada en Enfermería. Centro Municipal de Genética Madruga. Provincia Mayabeque. Cuba.

^{viii} Master en Asesoramiento Genético. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Centro Municipal de Genética Yaguajay. Provincia Sancti Spíritus. Cuba.

^{ix} Master en Ciencias en Salud Pública. Doctora en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral. Ministerio de Salud Pública. Provincia La Habana, Cuba.

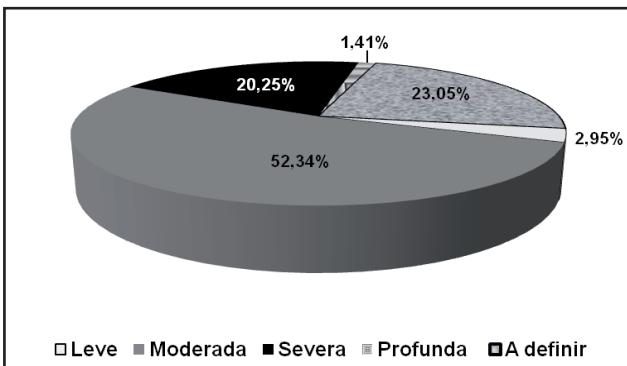
El 65,73 % de los casos con SD tenían menos de 15 años de edad, y de ellos el 47,56 % se encontró en el grupo de edad de 5 a 14 años. (Figura 1).

Figura 1. Distribución de los casos con síndrome Down por grupos de edades.



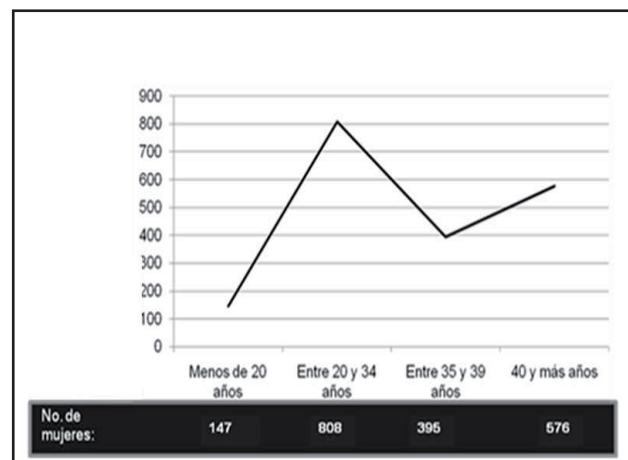
Un total de 1 008 personas con SD tuvieron un grado moderado de severidad de la discapacidad intelectual, las que representaron más de la mitad del total de casos con SD (52,34 %), seguido de los grados aún por definir y los severos, con 23,05 % y 20,25 % respectivamente. (Figura 2).

Figura 2. Distribución por grado de severidad de la discapacidad intelectual en los casos con síndrome Down.



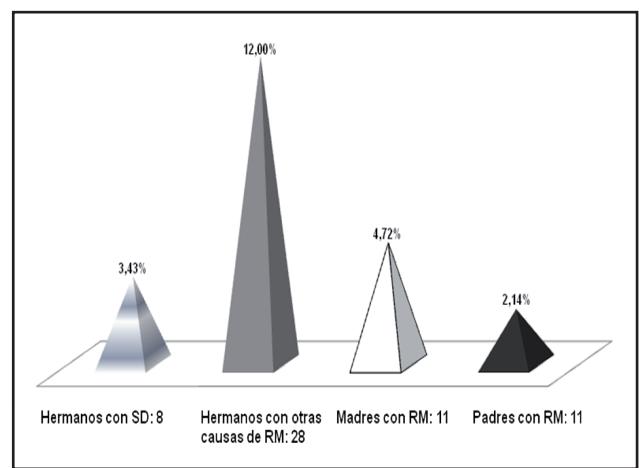
El mayor número de madres (808) que tuvo descendencia con SD se observó en el grupo etario de 20 y 34 años. Sin embargo, cuando se contabilizó el número de madres en los grupos entre 35 y 39 años de edad (395) y en el de 40 y más en el momento de la concepción (576) hacen un total de 971 mujeres que concibieron sus hijos con 35 años o más de edad. (Figura 3).

Figura 3. Distribución de la edad materna en el momento de la concepción en los casos con síndrome Down.



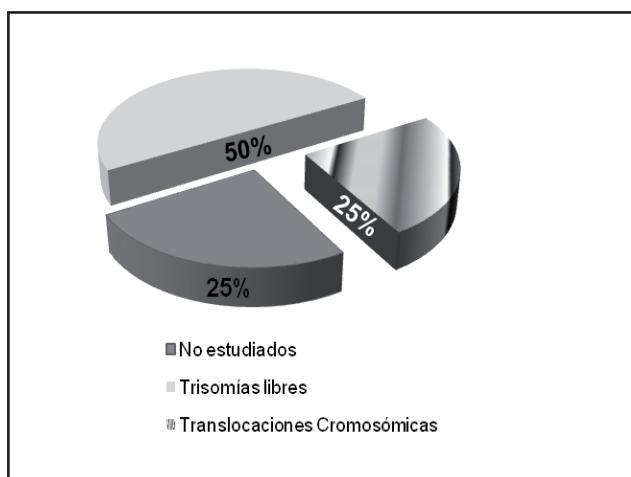
En un total de 52 personas con SD se registraron antecedentes familiares de primer grado de discapacidad intelectual, ocho de ellos tenían otro hermano con SD y en 28 casos se identificaron hermanos con discapacidad intelectual de otras causas. (Figura 4).

Figura 4. Antecedentes de síndrome Down y de discapacidad intelectual en familiares de primer grado de los casos.



A seis de los ocho pares de hermanos con SD se les realizó estudio cromosómico y se comprobó que tres de ellos tenían una trisomía libre. En dos pares de hermanos el SD se debió a una translocación cromosómica 14;21. (Figura 5).

Figura 5. Resultados del estudio cromosómico realizado a las parejas de hermanos con síndrome Down.



Discusión

En el estudio clínico-genético, psicopedagógico y social a las personas con discapacidad realizado en Bolivia por la Misión Solidaria del ALBA “Moto Méndez” se identificaron un total de 1 926 personas con SD, que representan el 10,45 % de los 18 429 casos con algún grado de discapacidad intelectual estudiados en el país. Este porcentaje coincide con otros estudios que plantean que el SD representa entre el 10 y el 18 % del total de personas con discapacidad intelectual,^{3,4} en tanto que otros refieren que este síndrome constituye el 25 % de todos los casos con este tipo de discapacidad.²

La prevalencia del SD en los países desarrollados se encuentra en el orden de 6 a 8 por 10 000 habitantes, mientras que es mucho mayor en los países en vías de desarrollo, donde influyen diferentes factores como la planificación familiar, el nivel de información respecto al riesgo de la avanzada edad materna, el diagnóstico prenatal y la actitud social respecto al aborto selectivo.³

Del total de casos con SD, 1 266 (65,73 %) son menores de 15 años y solamente 66 personas con este síndrome, que representan el 3,43 %, rebasaron la edad de 40 años. Ante la carencia de una atención especializada la mayoría de los niños con SD mueren en la infancia temprana o en la niñez producto de cardiopatías congénitas o las infecciones, como resultado de los trastornos inmunológicos que caracterizan este síndrome.⁴

En el Estado Plurinacional de Bolivia persiste aún inequidad en el acceso a los servicios de salud. Aunque la distribución regional de las condiciones sociales y de salud es menos polarizada que en Perú,

en Bolivia prevalecen altos niveles de desigualdad que afectan sobre todo las condiciones de salud y desarrollo social, principalmente en las áreas rurales del Altiplano y el Valle. Tanto las áreas mencionadas, como las ciudades intermedias y pequeñas del Altiplano, merecen prioridad para las políticas sociales, de nutrición y salud.⁵

En la actualidad existe la voluntad política para tratar de revertir esta situación, y con el objetivo de lograr que toda la población boliviana tenga acceso a los servicios de salud en todo el territorio nacional se ha implementado el modelo de gestión de salud familiar, comunitaria e intercultural (SAFCI), se creó un nuevo sistema único de salud, y se han dictado leyes como la del Seguro Universal de Salud destinado a ampliar el beneficio a los sectores menos favorecidos de la población nacional, en arreglo a la nueva constitución del Estado.⁶

La expectativa de vida para las personas con SD era tan solo de 9 años en 1929, pero ha ido ocurriendo un aumento gradual en la esperanza de vida, en la medida que se han ido desarrollando los servicios y programas de salud, han surgido nuevos antibióticos, y se han desarrollado nuevas vacunas que evitan un gran número de fallecimientos por neumonías y otros procesos infecciosos.⁷

Este aumento exponencial en la supervivencia ocurrido en los últimos años se ha traducido en un rápido aumento en el número de adultos mayores con SD. Por ejemplo, la edad media de las personas con este síndrome en Escocia es ahora 40 años.⁸

En personas con SD, los elevados niveles plasmáticos del péptido beta amiloide Abeta42 están asociados con un comienzo temprano de la enfermedad de Alzheimer, y un incremento en el riesgo de muerte.⁷ En un estudio prospectivo, longitudinal, realizado en los Países Bajos, en 506 adultos con SD de 45 años de edad, se encontró que la prevalencia de esta demencia por grupos de edades fue: hasta 49 años de edad: 16,8%; entre 50-54 años: 17,7%; entre 55-59 años: 32,1 %, y 60 o más años: 25,6 %. Después de la edad de 60 años no hubo una disminución real en la incidencia de la demencia y la caída de la prevalencia se atribuyó al aumento de la mortalidad asociada a la demencia.⁹

El mayor número de personas (1 008) que representan el 52,34 % del total de casos con SD en Bolivia tuvieron un grado moderado de severidad de la discapacidad intelectual.

Todos los individuos con SD tienen cierto grado de discapacidad intelectual, existiendo una amplia variación en la severidad del mismo.¹⁻⁴

Los pacientes con trisomía 21 tienen alteraciones neuroquímicas, que incluyen la pérdida importante de

acetilcolina en los núcleos basales y de somatostatina a nivel del córtex cerebral, así como la pérdida de vías serotoninérgicas y noradrenérgicas.²

La afectación cerebral propia del síndrome Down produce lentitud para procesar y codificar la información y dificultad para interpretarla, elaborarla y responder a sus requerimientos tomando decisiones adecuadas. Por eso les resultan costosos, en mayor o menor grado, los procesos de conceptualización, abstracción, generalización y transferencia del aprendizaje, que resulta en la discapacidad intelectual.¹⁰

El grado de discapacidad intelectual, no se correlaciona con otros rasgos fenotípicos, por lo que no se puede determinar el nivel intelectual por la presencia de ciertos rasgos fenotípicos visibles, ni siquiera por la incomprensibilidad de su lenguaje.

La mayoría de las personas con SD alcanzan en los estudios estandarizados para medir la inteligencia un nivel intelectual de deficiencia ligera o moderada. El resto se mueve en los extremos de estas puntuaciones, con una minoría con capacidad intelectual en el límite de la normalidad y otra con deficiencia severa o profunda, producida por lo general por una patología asociada, sobre todo de índole neurológica, o un ambiente poco estimulante.

Estas personas obtienen mejores resultados en las pruebas manipulativas que en las verbales, lo que les penaliza como grupo, dadas las dificultades que tienen las personas con SD en el ámbito lingüístico y el alto contenido verbal que suelen incluir estas escalas. Por lo que es preferible hablar de edad mental antes que de coeficiente intelectual, con el objetivo de poder registrar la mejoría que se produce en su capacidad intelectual con entrenamiento apropiado, incluso en la etapa adulta.^{11,12}

El mayor número de madres bolivianas tuvo su descendencia con SD en los grupos de edades de 20 a 34 años, seguido del grupo de edad de 40 años y más.

Si bien está claramente establecida la relación entre la ocurrencia de SD en la medida en que aumenta la edad materna, el 80 % de los casos nacen de madres menores de 35 años, ya que el mayor número de los nacimientos se producen en estas edades maternas más tempranas.¹³

En Australia, en los últimos 25 años, el porcentaje de mujeres que han tenido su concepción a edades mayores de 35 años se ha incrementado de un 4,8 hasta un 18,6 %, lo que ha repercutido en el incremento de la prevalencia de SD desde un 1,1 a un 2,9 por 1 000 nacidos vivos.¹⁴

Al analizar las tasas de prevalencia al nacimiento de SD y de los promedios de edad materna desde 1972

a 2005 en Chile, los investigadores observaron que a medida que aumentó el promedio de edad materna, aumentó también el riesgo de tener un hijo con SD. Así, en los grupos etarios entre 20 y 29 años el riesgo fue de alrededor de 1/600 nacimientos, para incrementarse a 1/390,8 en el grupo de 30 a 34 años, a 1/164,1 entre 35 y 39 años y sobre los 39 años alcanzar la impresionante cifra de 1/33,1 nacimientos.¹⁵

Una medida de gran importancia para la prevención primaria, sería desestimular el embarazo en las mujeres con avanzada edad materna. Constituye una medida de salud pública de bajo costo, que sólo necesita de educación a las parejas, que deben ser informadas de los riesgos, lo que evitaría un gran número de niños afectados. Desafortunadamente, en Bolivia no es un problema de fácil solución, sobre todo en el Altiplano, el área rural menos desarrollada y más pobre del país, ya que la mayoría de las parejas deciden tener un gran número de hijos, alrededor de seis hijos por mujer, con independencia de la edad de esta.¹⁶

En alrededor de 1 cada 37 personas con este síndrome se registraron antecedentes familiares de primer grado de discapacidad intelectual (52 casos), y entre estos se identificaron 8 casos con SD que tenían un hermano previo con este síndrome, que representan un 0,42 % del total de casos con SD estudiados.

El diagnóstico prenatal no se realizó en ningún caso. De acuerdo a los factores de riesgo que presentaban las madres, como es la existencia de un hijo previo con SD, con independencia de la edad materna era recomendable haber realizado este proceder en próximos embarazos. Esto es de fundamental importancia para explicar el mecanismo de aparición del síndrome en el feto y el posible riesgo de recurrencia en la familia, en dependencia de las posibles variantes cromosómicas, brindar información con suficiente antelación sobre los tratamientos e intervenciones actualmente disponibles. Una pronta información permitiría a los padres tomar en consideración todas las opciones para atender al niño y poder desarrollar al máximo sus potencialidades, pero desafortunadamente este proceder diagnóstico no está disponible en Bolivia.

A seis, de las ocho parejas de hermanos con SD, se les realizó estudio de cariotipo en sangre periférica. En uno de los pares de hermanos no se contó con el consentimiento de la familia para realizar este proceder.

Se comprobó que tres pares de hermanos tenían una trisomía libre, y en dos pares de hermanos el SD se debió a una translocación cromosómica 14;21 t(14;21).

A semejanza de lo que ocurre con las anomalías

cromosómicas en general, el nacimiento de un niño con SD es un hecho esporádico dentro de una familia, ya que sólo una minoría de los casos es de origen familiar.¹³ En general, en el caso de trisomía libre, la probabilidad de tener un segundo niño afectado por SD es de alrededor del 1 % para cada embarazo subsiguiente.¹⁶

La presencia de dos o más hermanos afectados en una misma fraterna con una misma aberración cromosómica puede sugerir la existencia de un factor genético que predisponga a un error en la segregación cromosómica. Se ha postulado una susceptibilidad genética a la no disyunción meiótica.¹⁷

En el caso del SD por translocación, el riesgo de recurrencia dependerá del resultado que se observe en los cariotipos parentales, es decir si la translocación es “*de novo*”, o de tipo familiar. En este último caso, el riesgo varía de acuerdo al sexo del progenitor que porta la translocación. El riesgo suele ser mayor cuando la portadora del reordenamiento es la madre. No se conoce con exactitud la causa de este fenómeno.

De esta forma, frente a un niño con SD por translocación t(14;21), que es la forma más frecuente de las anomalías cromosómicas estructurales que presenta el síndrome, si la madre es la portadora, el riesgo para futuras gestaciones se estima en alrededor

del 15 % y, si es el padre, es de alrededor del 3 %.¹⁸ Se concluye que la prevalencia del SD como causa de discapacidad intelectual en el Estado Plurinacional de Bolivia se encuentra dentro del rango que describe la literatura (10-18 %), la posibilidad del diagnóstico prenatal citogenético como forma de prevención primaria basada en opciones reproductivas post-concepcionales no existe en estos momentos en el país, por lo que una de las estrategias a desarrollar dentro del Programa Nacional de Genética Comunitaria que se implementa en la actualidad en el país, sería fomentar la prevención primaria preconcepcional, mediante el consumo de ácido fólico preconcepcional, y la estimulación de la reproducción en edades óptimas, sobre todo en la mujer de 20 a 35 años, para disminuir el riesgo de descendencia con SD.

Agradecimientos

A todos los profesionales cubanos, bolivianos y venezolanos que conformaron la Misión Solidaria del ALBA “Moto Méndez”. A los profesionales de los Centros Nacionales de Genética de Cuba y Venezuela, y del Instituto de Genética de la UMSA quienes procesaron las muestras biológicas de los casos identificados en el estudio.

Referencias bibliográficas

1. Sastre D, Zabala C y Lanza A. Atención de niños con Síndrome de Down. *Arch Pediatr Urug.* 2004;75(2):125-30.
2. Basile HS. Retraso mental y genética. *Síndrome de Down. Rev Argentina Clin Neuropsiq.* 2008;15(1):9-23.
3. Bale RJ, Stoll BJ and Adetokunbo OL. Chromosomal disorders. In: Reducing birth defects: meeting the challenges in the developing world. 4th ed. USA: National Academies Press; 2009.
4. Bloemers BLP, Van Bleek GM, Kimpfen JLL, Bont L. Distinct abnormalities in the innate immune system of children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2010;156:804-809.
5. Larrea C. Desigualdad social, salud materno-infantil y nutrición en ocho países de América Latina: Análisis comparativo de las encuestas DHS III. Organización Panamericana de la salud. [Fecha de acceso 9 febrero de 2011]. URL disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/HPP/HPN/larrea-encuestaDHS.htm>
6. Constitución Política del Estado Plurinacional de Bolivia. [Fecha de acceso 9 de febrero de 2011]. URL disponible en: <http://bolivia.infoleyes.com/shownorm.php?id=469>
7. Torr J, Strydom A, Patti P and Jokinen N. Aging in Down Syndrome: Morbidity and Mortality. *Journal of Policy and Practice in Intellectual Disabilities.* 2010;7:70–81.
8. Mantry, D., Cooper, S. A., Smiley, E., Morrison, J., Allan, L., Williamson, A., et al. The prevalence and incidence of mental ill-health in adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research.* 2008;52:141-155.
9. Coppus A, and Evenhuis HH. Dementia and mortality in persons with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research.* 2006;50(10):768-777.
10. Flórez BJ y Ruiz RE. Síndrome de Down. En: Del Barrio JA *et al.* Síndromes y apoyos. Panorámica desde la Ciencia y desde las Asociaciones. Madrid: FEAPS; 2006.
11. Edgin JO, Mason GM, Allman MJ, Capone GT, Deleon I, Maslen C, Reeves RH, Sherman SL, Nadel L. Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome. *J Neurodev Disord.* 2010;12(3):149-164.
12. Flórez BJ y Ruiz RE. El síndrome de Down: aspectos biomédicos, psicológicos y educativos. [Fecha de acceso 9 de febrero de 2011]. URL disponible en: http://www.down21.org/web_n/index.php?option=com_content&view=article&id=2125%3

[Ael-sindrome-de-down-aspectos-biomedicos-psicologicos-y-educativos&catid=780%3Aarticulo&Itemid=169](#)

- 13. Kamimker P y Romina A. Síndrome de Down: Primera parte: enfoque clínico-genético. Arch argent Pediatr. 2008;106(3):249-259.
- 14. Bittles AH, Bower C, Hussain R and Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. Eur J Public Health. 2006;17(2):221-225.
- 15. Nazer H, Aguilar A, Cifuentes LO. Vigilancia epidemiológica del síndrome de Down en Chile, 1972 a 2005. Rev méd Chile. 2006;134(12):1549-1557.
- 16. Demografía: inequidad social y derechos reproductivos. [Fecha de acceso 9 de febrero de 2011]. URL disponible en: <http://www.surysur.net/?q=node/528>
- 17. Kamimker P y Romina A. Síndrome de Down: Segunda parte: estudios genéticos y función del pediatra. Arch argent Pediatr. 2008;106 (4):334-340.
- 18. Al Awadi N, Bastaki G, Al-Ateeqi MA and Krishna M. Down Syndrome in Kuwait: Recurrent Familial Trisomy 21 in Siblings. Down Syndrome Research and Practice. 2008;5(3):131-137.