

Utilidad de los antibióticos inhalados: más allá de la fibrosis quística

Dra. Viviana Lezana S.¹, Dr. Juan Carlos Arancibia S.²

¹ *Pediatra Broncopulmonar. Universidad de Valparaíso.*

² *Pediatra Broncopulmonar. Hospital Gustavo Fricke.*

Inhaled antibiotic utility: more than cystic fibrosis

Inhalatory therapy is the preferred way for drugs targeting the lung, which permits to avoid adverse events associated to systemic use. Cystic fibrosis (CF) is the disease with the highest use of inhaled antibiotics, which has provided information extrapolated to other pathologies such as non-CF bronchiectasis and pneumonia associated to mechanical ventilation. The most studied antibiotics currently available in the market are tobramycin and colistin, both inhaled. This article analyzes the updated evidence and recommendations published regarding the use of inhaled antibiotics

Key words: Inhaled therapy, antibiotics, cystic fibrosis, children.

RESUMEN

La terapia inhalatoria es la vía de elección para la administración de fármacos cuyo órgano diana es el pulmón, pues evita los efectos adversos asociados a su uso sistémico. La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad en que se ha centrado la mayor utilización de antibióticos inhalados, aportando información que se ha extrapolado a otras patologías como las bronquiectasias no FQ y la neumonía asociada a ventilación mecánica. Los antibióticos más estudiados y actualmente disponibles en el mercado son la tobramicina y colistín inhalados. Este artículo revisa la evidencia actualizada y las recomendaciones publicadas en torno al uso de antibióticos por vía inhalatoria.

Palabras clave: Terapia inhalada, antibióticos, fibrosis quística, niños.

INTRODUCCIÓN

La administración de fármacos por vía inhalatoria es la vía de elección en patología respiratorias. El uso de antibióticos en aerosol tiene como ventajas reducir los efectos adversos asociados a la administración sistémica y lograr altas concentraciones de la droga en el sitio de la infección⁽¹⁾. El primer reporte de antibióticos inhalados data de 1950 con el uso de penicilina y estreptomina en aerosol⁽¹⁻²⁾. En las últimas décadas su uso se ha centrado en pacientes con Fibrosis Quística (FQ) en quienes la vía inhalatoria ha sido de gran utilidad logrando altas concentraciones de antibióticos en la vía aérea y reduciendo su toxicidad³. En este grupo de pacientes, los antibióticos inhalados han demostrado ser particularmente efectivos en el tratamiento de la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*⁽⁴⁾.

La mayoría de los estudios en FQ, que evalúan la eficacia y seguridad de tobramicina inhalada (TOBI), demuestran mejoría de la función pulmonar, disminución del recuento de colonias de *P. aeruginosa* en esputo, reducción en el uso de antibiótica anti-pseudomona por vía sistémica y reducción

de las hospitalizaciones por infecciones respiratorias⁽⁵⁻¹²⁾. Por su parte, el colistimetato de sodio (colistín) inhalado también ha sido utilizado ampliamente en pacientes con FQ. Se ha demostrado que es eficaz en la infección crónica por *P. aeruginosa* y que desarrolla bajas tasas de resistencia⁽¹³⁾. La relación de colonización por *Pseudomonas* con deterioro clínico-funcional en pacientes con FQ y el hallazgo cada vez más frecuente de este microorganismo en bronquiectasias no FQ ha motivado el desarrollo de antibióticos anti-pseudomónicos inhalados más efectivos. Existen actualmente dos antibióticos específicamente preparados para usar por vía inhalatoria: Tobramicina libre de aditivos⁽¹⁴⁾ y el colistimetato de sodio⁽¹⁵⁾.

Durante la última década el uso de antibióticos inhalados se ha extendido más allá de los pacientes con FQ. Actualmente, se recomienda en bronquiectasias no FQ, en neumonía asociada a ventilación mecánica (NAV) por agentes gram negativo multiresistentes y en otras infecciones (*Aspergillus*, *Pneumocystis jirovecii*)⁽¹⁾. La evidencia es pobre en apoyar el uso de antibióticos nebulizados en otras patologías pero se sugiere seguir las recomendaciones de expertos⁽¹⁶⁾.

ANTIBIÓTICOS NEBULIZADOS EN BRONQUIECTASIAS NO FQ

Existe muy pocos reportes sobre la utilidad en niños y la gran parte de los ensayos publicados son de adultos con bron-

Correspondencia: Dra. Viviana Lezana S. Pediatra Broncopulmonar. Universidad de Valparaíso. E-mail: vivianalezana@vtr.net

quiectasias no FQ. Los primeros reportes datan de la década de los ochenta, inicialmente con amoxicilina inhalada⁽¹⁷⁾ y posteriormente con aminoglucósidos⁽¹⁸⁾, demostrando mejoría clínica y funcional. Stockley y cols, en un estudio abierto no controlado, evaluó el efecto de amoxicilina nebulizada en paciente con exacerbaciones infecciosas a pesar del uso de amoxicilina oral en dosis alta. Se reportó mejoría del PEF (flujo espiratorio máximo) y disminución de la purulencia y volumen del esputo⁽¹⁹⁾. El uso de gentamicina fue evaluada en un estudio randomizado y controlado de Lin y cols; su uso redujo la carga bacteriana y el volumen del esputo, mejoró el índice de Borg, el PEF y el test de marcha de 6 minutos⁽²⁰⁾. En bronquiectasias no FQ y colonización crónica con *P. aeruginosa* el uso de tobramicina inhalada disminuye la purulencia y la cantidad del esputo, el número de colonias de *P. aeruginosa*, mejora la calidad de vida y reduce el número de reagudizaciones que requieren de hospitalización. La erradicación de *P. aeruginosa* y la aparición de resistencia es variable, los efectos adversos son leves y no se ha demostrado mejoría de parámetros funcionales (Tabla 1)^(3, 21-24). Orriols y cols, en 15 pacientes colonizados con *P. aeruginosa*, comparó el uso de tratamiento sintomático durante las exacerbaciones con la administración de ceftazidima y tobramicina nebulizada por un año. La nebulización de antibióticos disminuyó las hospitalizaciones y la estancia hospitalaria, no hubo diferencia en función pulmonar y en el uso de antibióticos orales⁽²⁵⁾. Un estudio randomizado y controlado con más casuística (74 pacientes) evaluó la eficacia de tobramicina nebulizada durante 6 semanas. Se reportó una disminución de la carga bacteriana y la erradicación de la *P. aeruginosa* en un tercio de los pacientes junto con mejoría clínica. No hubo mejoría de la función pulmonar ni reducción de las hospitalizaciones⁽²⁶⁾. En un estudio posterior randomizado, controlado, cruzado (30 pacientes), la tobramicina nebulizada redujo las hospitalizaciones, los días de hospitalización y la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo; sin embargo, no se reportó mejoría de la función pulmonar⁽²⁷⁾. No todos los reportes son prometedores con el uso de aminoglucósidos inhalados. Bilton y cols, usando tobramicina inhalada y ciprofloxacino sistémico para el tratamiento de reagudizaciones, no demostró utilidad clínica y sí aumento de efectos adversos, específicamente broncoespasmo. Los

autores no recomiendan el uso de antibióticos nebulizados en bronquiectasias no FQ⁽²⁸⁾. Los reportes sobre el uso de colistín nebulizado en bronquiectasias no FQ son estudios no controlados y con baja casuística. Demuestran disminución en la pérdida de función pulmonar, mejoría de la calidad de vida, disminución del número de colonias de *P. aeruginosa*, sin efectos adversos ni desarrollo de resistencia⁽²⁹⁻³¹⁾ (Tabla 1).

En la población pediátrica la mayor parte de los trabajos han evaluado los antibióticos nebulizados en FQ. En bronquiectasia no FQ se ha demostrado que el uso de gentamicina nebulizada (80 mg cada 12 horas) alcanza niveles bactericidas satisfactorios en el esputo, es bien tolerada y tiene una absorción sistémica insignificante⁽³²⁾.

Actualmente, hay 2 normativas publicadas que coinciden en lo esencial sobre cuáles deben ser las indicaciones del tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con BQ no debidas a FQ: La guía SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica)⁽³³⁾ y la normativa británica³⁴. En términos generales, el tratamiento con antibióticos inhalados en pacientes con BQ no FQ se centra en la colonización inicial y la infección crónica por *P. aeruginosa*. Para la colonización o infección bronquial crónica por otros microorganismos no hay evidencia científica que apoyen su uso, por tanto la indicación debe evaluarse caso a caso⁽³⁾.

En la colonización inicial por *P. aeruginosa* se considera que el tratamiento debe ser agresivo y el objetivo debe ser la erradicación. La recomendación es usar un antibiótico inhalado, en cualquiera de las preparaciones comercializadas, si un tratamiento erradicador con ciprofloxacino u otro antibiótico antipseudomónico por vía sistémica no es efectivo. Se sugiere un tratamiento inhalado por 3 a 12 meses, con o sin un nuevo ciclo de antibiótico sistémico según los controles de cultivo y la aparición de efectos adversos o resistencias.

La recomendación en caso de que exista colonización/ infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* es un tratamiento con antibioterapia prolongada. Los antibióticos inhalados (tobramicina o colistín) pueden ser la primera opción e indicarse como monoterapia por períodos prolongados o junto a antibióticos sistémicos oral o endovenoso. La elección de la vía inhalatoria, a pesar de la falta de evidencia científica, se apoya en las ventajas que ofrece: Mayor concentración en

Tabla 1. Resumen de los resultados o outcomes obtenidos a partir de trabajos publicados en torno al uso de antibióticos inhalados en pacientes no FQ

Referencia	Antibiótico	Microbiología	Resultados
25	Ceftazidima + Tobramicina	100% PA	Disminución de número de días de hospitalización. 0% erradicación
21	Tobramicina	100% PA	Disminución número de colonias (35% erradicación). Mejoría clínica
22	Tobramicina	100% PA	Disminución número de colonias (35% erradicación). Mejoría clínica
23	Tobramicina	100% PA	Disminución número de días de hospitalización. Disminución número de colonias
24	Tobramicina	100% PA	Mejoría clínica y calidad de vida. 22% erradicación
28	Colistín	78% PA	Mejoría calidad de vida. Disminución de la pérdida de función pulmonar
29	Colistín	100% PA	Disminución de volumen de esputo

Disminución de colonias (16% erradicación). Disminución de exacerbaciones y hospitalizaciones. PA: *Pseudomonas aeruginosa*. Tomado y modificado de Martínez-García MA, y cols. Arch Bronconeumol. 2011;47(Supl 6):19-23.

las vías aéreas, menos efectos adversos sistémicos, menor dosis de antibiótico necesaria y menor génesis de resistencias.

En el niño, la guía de manejo de bronquiectasias no FQ de la Sociedad Británica de Tórax (BTS)⁽³⁴⁾ recomienda el uso de antibióticos nebulizados por períodos prolongados en: Exacerbaciones frecuentes a pesar del uso prolongado de antibióticos orales y en colonización crónica por *P. aeruginosa*. La elección del antibiótico debe basarse en el estudio de sensibilidad.

ANTIBIÓTICOS NEBULIZADOS EN NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN MECÁNICA (NAV)

En pacientes críticamente enfermos con NAV la administración de antibióticos en aerosol resulta de mucho interés ya que permite disminuir el desarrollo de resistencia y los efectos adversos. El uso de colistín nebulizado se recomienda como opción terapéutica, adicionado a antibióticos endovenosos, para el tratamiento de NAV por gram negativos multiresistentes a pesar de la falta de estudios clínicos randomizados controlados⁽¹⁾. Kwa y cols reportan, en 21 pacientes adultos con neumonía por *P. aeruginosa* y *Acinetobacter baumannii* multi resistentes, una respuesta clínica y microbiológica positiva con colistín nebulizado adicionado a antibióticos sistémico⁽³⁵⁾. Michalopoulos y cols, reporta una respuesta clínica y microbiológica favorable, en 60 adultos críticamente enfermos, al usar colistín nebulizado en el tratamiento de NAV debida a patógenos multiresistentes (*Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*)⁽³⁶⁾. Un estudio más reciente, en 83 pacientes adultos en ventilación mecánica con cultivo positivo de *A. baumannii* multiresistente, concluye que el colistín sería más eficaz en aerosol o en combinación con colistina endovenosa que la administración sólo por vía endovenosa⁽³⁷⁾. El uso de TOBI en adultos con NAV y evidencia bacteriológica de *P. aeruginosa* o *Acinetobacter* spp demostró ser más efectiva en la resolución clínica que la tobramicina endovenosa en un reporte con escasa casuística⁽³⁸⁾.

ANTIBIÓTICOS INHALADOS DISPONIBLES

Tobramicina

Hay 2 presentaciones en el mercado de tobramicina libre de aditivos preparada para inhalación: TOBI® Novartis AG (300 mg/5 ml) y Bramitob® Chiesi Farmaceutici (300 mg/4 ml). La prescripción más habitual es de 300 mg/12 horas en ciclos de 28 días de tratamiento seguidos de 28 días de descanso para minimizar la aparición de resistencias³.

Colistín

Actualmente, hay 2 presentaciones en el mercado de colistimetato de sodio: Promixin® Praxis Pharmaceutical (1 millón de UI por vial) y colistimetato de sodio GES® (1 millón de UI por 1 vial). La farmacocinética, farmacodinamia y la dosis óptima a utilizar no se conocen claramente. La dosis recomendada por vía inhalatoria es 40 mg (500.000 IU) cada 12 horas para pacientes con un peso corporal < 40 kg, y 80 mg

(1.000.000 IU) cada 12 horas para pacientes > 40 kg¹. El colistín no ha sido aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para ser usado por vía inhalatoria³.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos más frecuentes son: Disfonía (tobramicina nebulizada), transmisión de infección bacteriana (por nebulizadores contaminados) e hiperreactividad bronquial³⁹. Específicamente con el uso de colistín se describe: Broncoconstricción, tos, opresión torácica y apnea⁴⁰. El uso de formulaciones endovenosas por vía inhalatoria que no poseen las propiedades físico-químicas adecuadas (pH, osmolaridad) aumenta el riesgo de efectos adversos. Se debe preferir el uso de preparados específicamente comercializados para ser utilizados por vía inhalada. El uso de un broncodilatador de acción rápida previa a la nebulización reduce el número e intensidad de los efectos adversos.

CONCLUSIÓN

La vía inhalatoria ofrece grandes ventajas para la administración de antibióticos ya que permite alcanzar mayor concentración de la droga en la vía aérea y reducir los efectos tóxicos de las drogas. A pesar de que existe muy poca evidencia, basada en estudios randomizados controlados, su uso se recomienda en NAV por gérmenes gram negativos multiresistentes y en bronquiectasias no FQ colonizadas con *P. aeruginosa*. Tobramicina y Colistín son los antibióticos más utilizados y estudiados, con una clara tendencia clínica favorable a este último. Se requiere desarrollar más estudios randomizados controlados que evalúen la eficacia y seguridad de los antibióticos nebulizados.

REFERENCIAS

1. Michalopoulos A, Papadakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection* 2010; 38: 81-8.
2. Farber JE, Ross J. The use of aerosol penicillin and streptomycin in bronchopulmonary infection. *Calif Med* 1950; 73: 214-7.
3. Martínez-García MA, Soler Cataluña JJ, Catalán Serra P. Antibióticos inhalados en el tratamiento de las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 (Supl 6): 19-23.
4. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.
5. Steinkamp G, Tümmler B, Gappa M, Albus A, Potel J, Döring G, von der Hardt H. Long-term tobramycin aerosol therapy in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1989; 6: 91-8.
6. Mac Lusk IB, Gold R, Corey M, Levison H. Long term effects of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Pulmonol* 1989; 7: 42-8.
7. Wiesemann HG, Steinkamp G, Ratjen F, Bauernfeind A, Przyklenk B, Döring G, von der Hardt H. Placebo controlled double blind randomized study of aerosolized tobramycin for early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 88-92.
8. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB,

- Williams-Warren J, Vasiljev-K M, Borowitz D, Bowman CM, Marshall BC, Marshall S, Smith AL. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999; 340: 23-30.
9. Ratjen F, Döring G, Nikolaizik WH. Effect of inhaled tobramycin on early *Pseudomonas aeruginosa* colonization in patients with cystic fibrosis. *Lancet* 2001; 358: 983-4.
 10. Moss RB: Long term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002; 121: 55-63.
 11. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR: A randomized clinical trial of nebulized tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 658-64.
 12. Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Rosenfeld M, Yunker A, Hamblett N, Accurso F, Dovey M, Hiatt P, Konstan MW, Moss R, Retsch-Bogart G, Wagener J, Waltz D, Wilmott R, Zeitlin PL, Ramsey B, Cystic Fibrosis Therapeutics Development Network Study Group. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 841-9.
 13. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early *Pseudomonas* colonisation in cystic fibrosis. *Lancet* 1985; 1 (8433): 865.
 14. LoBue PA. Inhaled tobramycin: not just for cystic fibrosis anymore? *Chest* 2005; 127: 1098-101.
 15. Michalopoulos A, Paradakis E. Inhaled anti-infective agents: emphasis on colistin. *Infection* 2010; 38: 81-8.
 16. Wurzel Danielle, Marchant Julie M, Yerkovich Stephanie T, Upham John W, Masters I Brent, Chang Anne B. Short courses of antibiotics for children and adults with bronchiectasis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6: CD008695.
 17. Hill SI, Morrison HM, Burnett D, Stockley RA. Short term response of patients with bronchiectasis with amoxicillin given in standard or high doses orally or by inhalation. *Thorax*. 1986; 41: 559-65.
 18. Lin HC, Cheng HF, Wang CH, Liu CY, Yu CT, Kuo HP. Inhaled gentamicin reduces airway neutrophil activity and mucus secretion in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2024-9.
 19. Stockley RA, Hill SL, Burnett D. Nebulized amoxicillin in chronic purulent bronchiectasis. *Clin Ther* 1985; 7: 593-9.
 20. Lin HC, Cheng HF, Wang CH, et al. Inhaled gentamicin reduces airway neutrophil activity and mucus secretion in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 2024-9.
 21. Barker AF, Couch L, Fiel SB, Gotfried MH, Ilowite J, Meyer KC, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 481-5.
 22. Couch LA. Treatment with tobramycin solution for inhalation in bronchiectasis patients with *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2001; 120: 114S-7S.
 23. Drobnic ME, Sune P, Montoro JB, Ferrer A, Orriols R. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 39-44.
 24. Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest* 2005; 127: 1420-6.
 25. Orriols R, Roig J, Ferrer J, et al. Inhaled antibiotic therapy in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med* 1999; 93: 476-80.
 26. Barker AF, Couch L, Fiel SB, et al. Tobramycin solution for inhalation reduces sputum *Pseudomonas aeruginosa* density in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 481-5.
 27. Drobnic ME, Sune P, Montoro JB, et al. Inhaled tobramycin in non-cystic fibrosis patients with bronchiectasis and chronic bronchial infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 39-44.
 28. Bilton D, Henig N, Morrissey B, Gotfried M. Addition of inhaled tobramycin to ciprofloxacin for acute exacerbations of *Pseudomonas aeruginosa* infection in adult bronchiectasis. *Chest* 2006; 130: 1503-10.
 29. Steinfurt DP, Steinfurt C. Effect of long-term nebulized colistin on lung function and quality of life in patients with chronic bronchial sepsis. *Intern Med J* 2007; 37: 495-8.
 30. Dhar R, Anwar GA, Bourke SC, Doherty L, Middleton P, Ward C, et al. Efficacy of nebulised colomycin in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis colonised with *Pseudomonas aeruginosa*. *Thorax* 2010; 65: 553.
 31. Scheinberg P, Shore E. A pilot study of the safety and efficacy of tobramycin solution for inhalation in patients with severe bronchiectasis. *Chest* 2005; 127: 1420-6.
 32. Twiss J, Byrnes C, Johnson R, et al. Nebulised gentamicin-suitable for childhood bronchiectasis. *Int J Pharm* 2005; 295: 113-9.
 33. Vendrell M, De Gracia J, Olveira C, Martínez-García MA, Girón R, Máiz L, et al. Normativa SEPAR: diagnóstico y tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol* 2008; 11: 629-40.
 34. Pasteur MC, Milton D, Hill AT. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. *Thorax* 2010; 65: 11-58.
 35. Kwa AL, Loh C, Low JGG, Kurup A, Tam VH. Nebulized colistin in the treatment of pneumonia due to multi drug resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 754-7.
 36. Michalopoulos A, Fotakis D, Virtzili S, Vletsas C, Raftopoulou S, Mastora Z, Falagas ME. Aerosolized colistin as adjunctive treatment of ventilator-associated pneumonia due to multi- drug-resistant Gram-negative bacteria: a prospective study. *Resp Med* 2008; 102: 407-12.
 37. Pérez-Pedrero MJ, Sánchez-Casado M, Rodríguez-Villar S. Utilización de la colistina nebulizada en la colonización e infección respiratoria por *Acinetobacter baumannii* en pacientes críticos. *Med Intensiva* 2011; 35: 226-31.
 38. Hallal A, Cohn SM, Namias N, Habib F, Baracco G, Manning RJ, Crookes B, Schulman CI. Aerosolized tobramycin in the treatment of ventilator-associated pneumonia: a pilot study. *Surg Infect (Larchmt)* 2007; 8: 73-82.
 39. Sexauer WP, Fiel SB. Aerosolized antibiotics in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 717-26.
 40. Michalopoulos A, Kasiakou S, Mastora Z, Rellos K, Kaposkekis M, Falagas ME. Aerosolized colistin for the treatment of nosocomial pneumonia due to multidrug resistant Gram-negative bacteria in patients without cystic fibrosis. *Crit Care* 2005; 9: R53-9.