



CONSORCI
HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARI
VALÈNCIA



Toma de decisiones en reposición volémica
Análisis de diferencias entre coloides
Dra. V. Moral

Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor
HSCSP. Barcelona



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 18 de Septiembre de 2012

Konrad Reinhart
Anders Perner
Charles L. Sprung
Roman Jaeschke
Frederique Schortgen
A. B. Johan Groeneveld
Richard Beale
Christiane S. Hartog

Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients

- **Metodología GRADE**

- 62 artículos: 25 meta-análisis, 4 revisiones, 2 informes tecnol. sanit

- **RECOMENDACIONES**

- No HES >200 kDa ni >0.4 en sepsis grave o riesgo de IRA (1B)
- No Albúmina (1C), gelatinas (1C) ni HES (1C) en TCE y donantes órganos

- **SUGERENCIAS**

- No HES ni gelatinas en sepsis grave o riesgo de IRA (2C)
- No soluciones hiperoncóticas en fluidoterapia de resucitación (2C)
- Autorizado Albúmina en resucitación de pacientes sépticos (2C)

- **RECOMENDACIONES FINALES**

- Uso de HES 130/0.4 SOLO en el contexto de ensayos clínicos
- Re-evaluar dosis máximas permitidas de HES



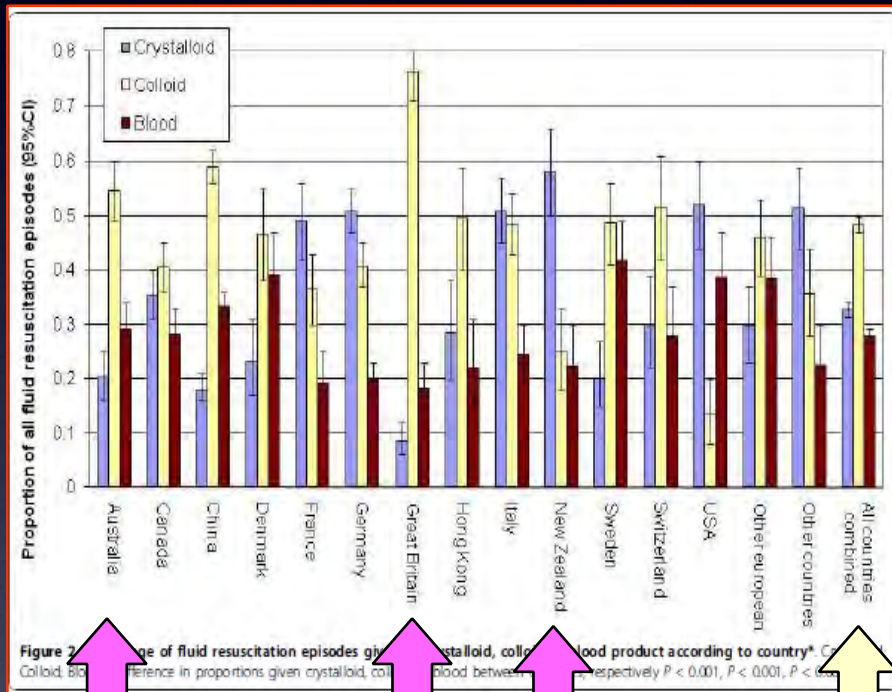
RESEARCH

Open Access

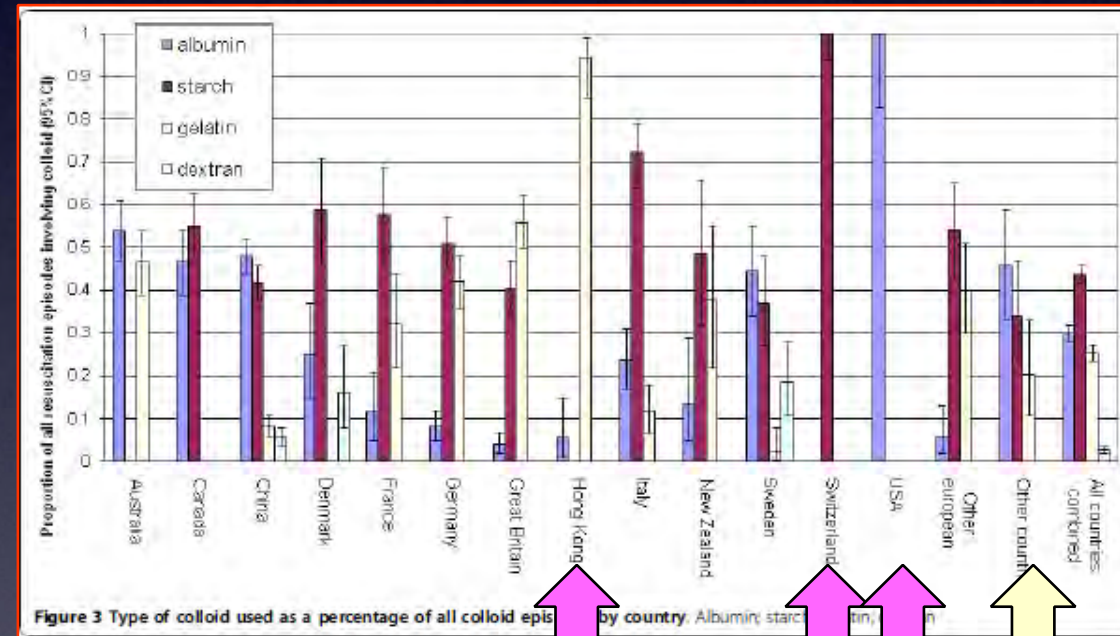
Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units

Simon Finfer^{1*}, Bette Liu^{1,2}, Colman Taylor¹, Rinaldo Bellomo³, Laurent Billot¹, Deborah Cook⁴, Bin Du⁵, Colin McArthur⁶, John Myburgh¹ for the SAFE TRIPS Investigators¹

Fluidoterapia de resucitación



Tipo de coloide utilizado



Debates actuales en fluidoterapia

- Hay que dejar de usar HES 130, 0.4 en pacientes quirúrgicos y críticos?
- Qué tipo de sueroterapia en pacientes quirúrgicos y críticos?
- Son importantes las diferencias entre los coloides actualmente usados en la clínica?
 - HES 130, 0.4 salino versus HES 130, 0.4 balanceado
 - Gelatinas versus HES 130, 0.4



Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis

Anders Perner, M.D. et al. **6S TRIAL GROUP AND THE SCANDINAVIAN CRITICAL CARE TRIALS GROUP**
N ENGL J MED 2012; 367:124-134

- **Objetivo:** Incidencia de disfunción renal asociada a HES 130/0.42 en sepsis grave
- **Metodología:** RCT. 798 pacientes. HES 130/0.42 versus R. Acetato.
Variable principal: Técnicas reemplazo renal \pm Mortalidad
- **Resultados:** Técnicas re-emplazo renal: 22% (HES) versus 16% (RA)
Mortalidad 90 días: 51% (HES) versus 43% (R. Acetato)
- **Comentarios:** Hiperhidratación en ambos grupos (pactado:33ml/kg/d, real: 47 ml/kg/d).
Estado HMDC basal adecuado: lactatos, SvcO₂ (fluidoterapia necesaria?).
Sepsis de origen preferente en patologías médicas.
Resultados esperables en sepsis grave.
HES 130/0.42 (patata) no bioequivalente HES 130/0.40



Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study

Bertrand Guidet^{1,2,3*}, Olivier Martinet⁴, Thierry Boulain⁵, Francois Philippart^{6,7}, Jean François Poussef⁸, Julien Maizel⁹, Xavier Forceville¹⁰, Marc Feissel¹¹, Michel Hasselmann⁶, Alexandra Heininger¹² and Hugo Van Aken¹³

Objetivo: Análisis de seguridad y eficacia de HES 130/0.4 en sepsis grave

Metodología: RCT doble ciego. 196 pacientes. HES 130/0.42 vs SSF.

Variables principales: Cantidad necesaria para estabilidad HMDC

Tiempo hasta estabilización HMDC

Variables secundarias: Efectos adversos

Dosis máxima: 50 ml/Kg día 1; 25 ml/Kg/d días 2^o-4^o

Estabilidad HMDC: periodo de 4 h con PAM >65 mm Hg + 2/3[PVC 8-12, diuresis >2 ml/kg, SvcO₂ >70%] + no aumento vasoactivos + total bolus <1

Resultados: Mayor eficacia HES en estabilidad HDMC (cantidad y prevalencia)

Igual demanda de vasoactivos.

Cantidad de sueroterapia similar entre grupos

No diferencias en IRA, ascenso creatinina, hemostasia, infección

No diferencias en mortalidad 28 días ni tiempos de estancia

Comentarios: Fundamental el reclutamiento de pacientes y contexto clínico, tipo de HES utilizado, dosis diaria y acumulado y nivel de hidratación basal



Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study

Bertrand Guidet^{1,2,3*}, Olivier Martinet⁴, Thierry Boulain⁵, Francois Philippart^{6,7}, Jean François Poussef⁸, Julien Maizel⁹, Xavier Forceville¹⁰, Marc Feissel¹¹, Michel Hasselmann⁴, Alexandra Heininge^{1,2} and Hugo Van Aken^{1,3}

Table 1 The bundle of 10 recommendations

Recommendations	
# 1	Initial bacteriological samples drawn from sites that are suspected as the source of infection blood cultures in the first three hours
# 2	Initiating an empirical antibiotics therapy in the first three hours
# 3	Measurement of arterial lactate within the first six hours
# 4	Volume expansion ≥ 20 ml/kg within the first six hours
# 5	A targeted MAP > 65 mmHg within the first six hours
# 6	Assessments of CVP and ScvO ₂ within the first six hours
# 7	Glucose control ≤ 8.3 mmol/l within the first 24 hours
# 8	Low doses of corticosteroids when norepinephrine requirement at fewer than six hours
# 9	Using low tidal volume (≤ 8 ml/kg of ideal body weight)
# 10	Adequate use of rhAPC within the first 24 hours

CVP: central venous pressure; MAP: mean arterial pressure; rhAPC: recombinant human activated protein C; ScvO₂: oxygen saturation of central venous haemoglobin

Resultados

Disfunción renal: 32%

RRT: 23%

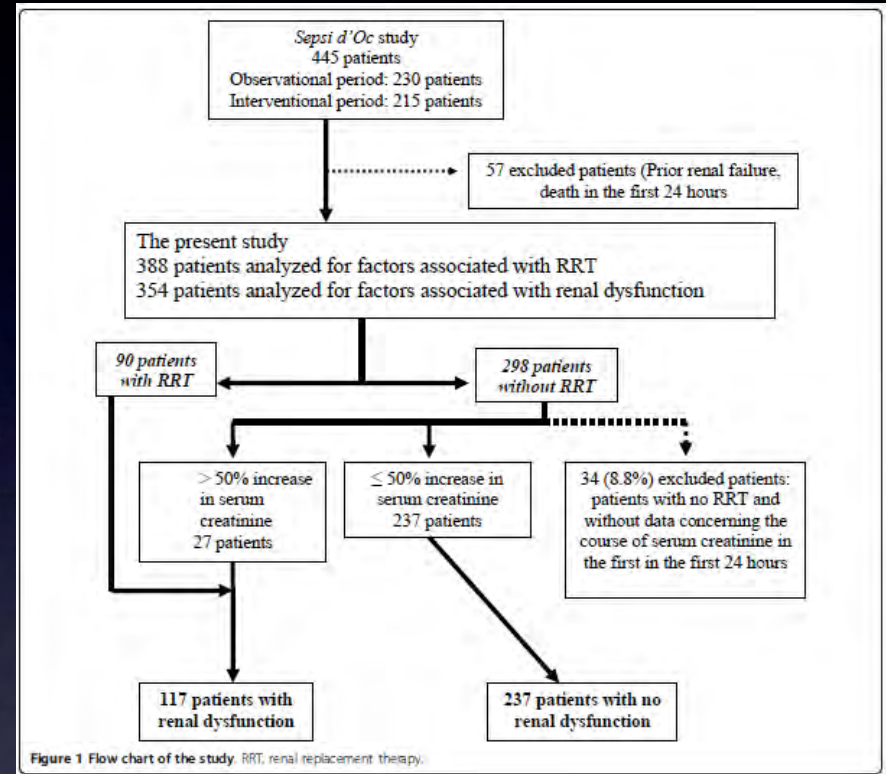
Empeoramiento creatinina sin RRT: 7%

Coloides + Cristaloides: 73%

F. Riesgo disfunción renal: mujeres, SAPII alto, no descenso SOFA, sepsis quirúrgica

F. Riesgo RRT: Creatinina basal, necesidad de vasoactivos

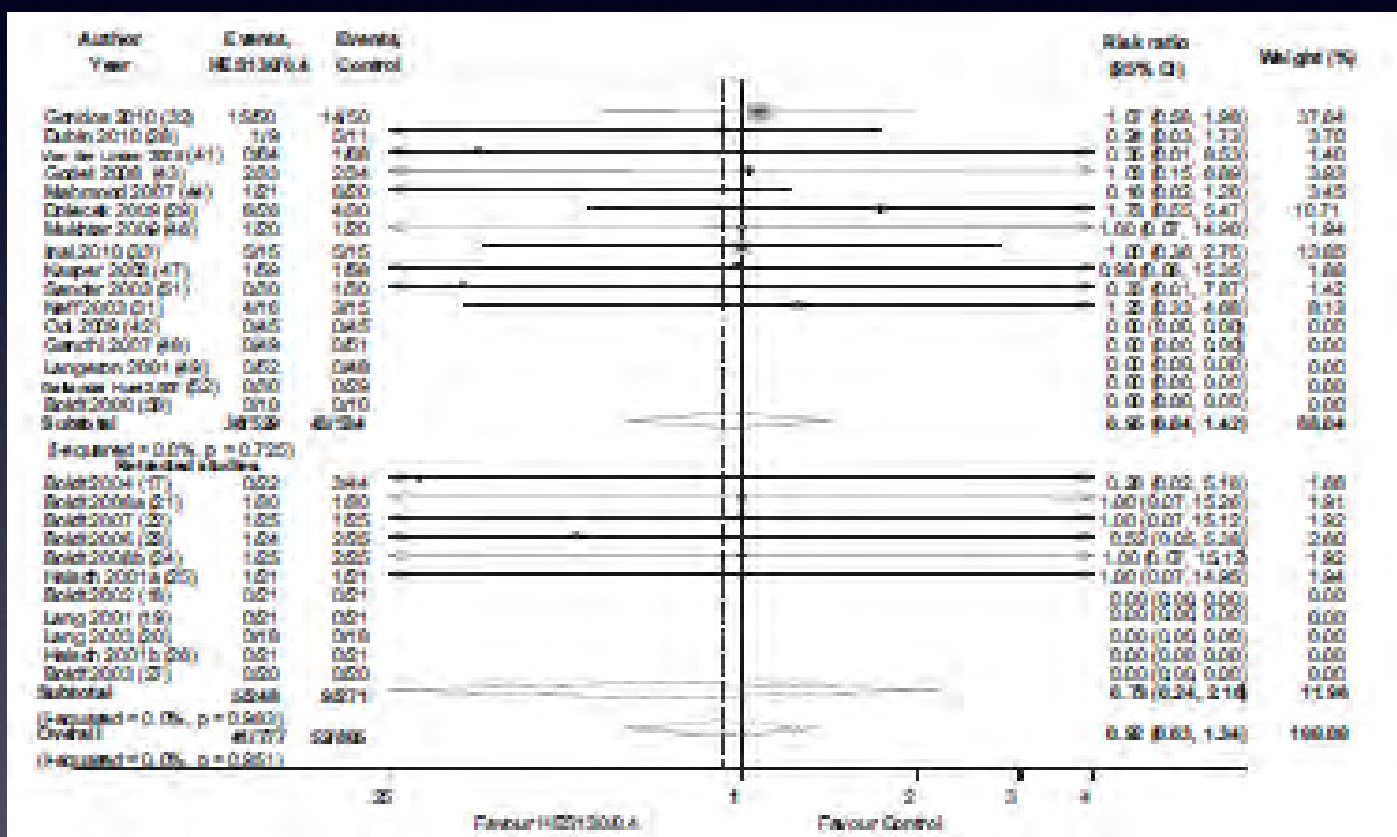
HES 130/0.4: NO factor de riesgo de disfunción renal ni RRT



Fluid Resuscitation with 6% Hydroxyethyl Starch (130/0.4) in Acutely Ill Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis

Anesth Analg January 2012 114:159-169

- Análisis comparativo de efectos de HES 130/0.4 y otros fluidos de resucitación (cristaloides y coloides) sobre mortalidad, IRA y sangrado en pacientes críticos



Pendiente estudio CHEST: RCT HES 130/0.4 vs SSF. 7000 pacientes

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada

Valencia 18 de Septiembre de 2012



Respuesta metabólica a la agresión

Insulto inflamatorio agudo
(cirugía, trauma, sepsis, quemadura)
Liberación citokinas pro-inflamatorias

Liberación hormonas de stress
Liberación citokinas pro-inflamatorias
Activación de neutrófilos

Reflejos neuroendocrinos

Disfunción renal

Shock Distributivo

Vasodilatación arterial + fuga transcapilar de Albumina + descenso P. oncótica plasmática

Hipoperfusión sistémica, Alteración regional del uso de O₂
Retención de agua y Na, Balance hídrico positivo

**FASE
FLOW**

**RESUCITACION
REPERFUSION**

**FASE
NO
FLOW**

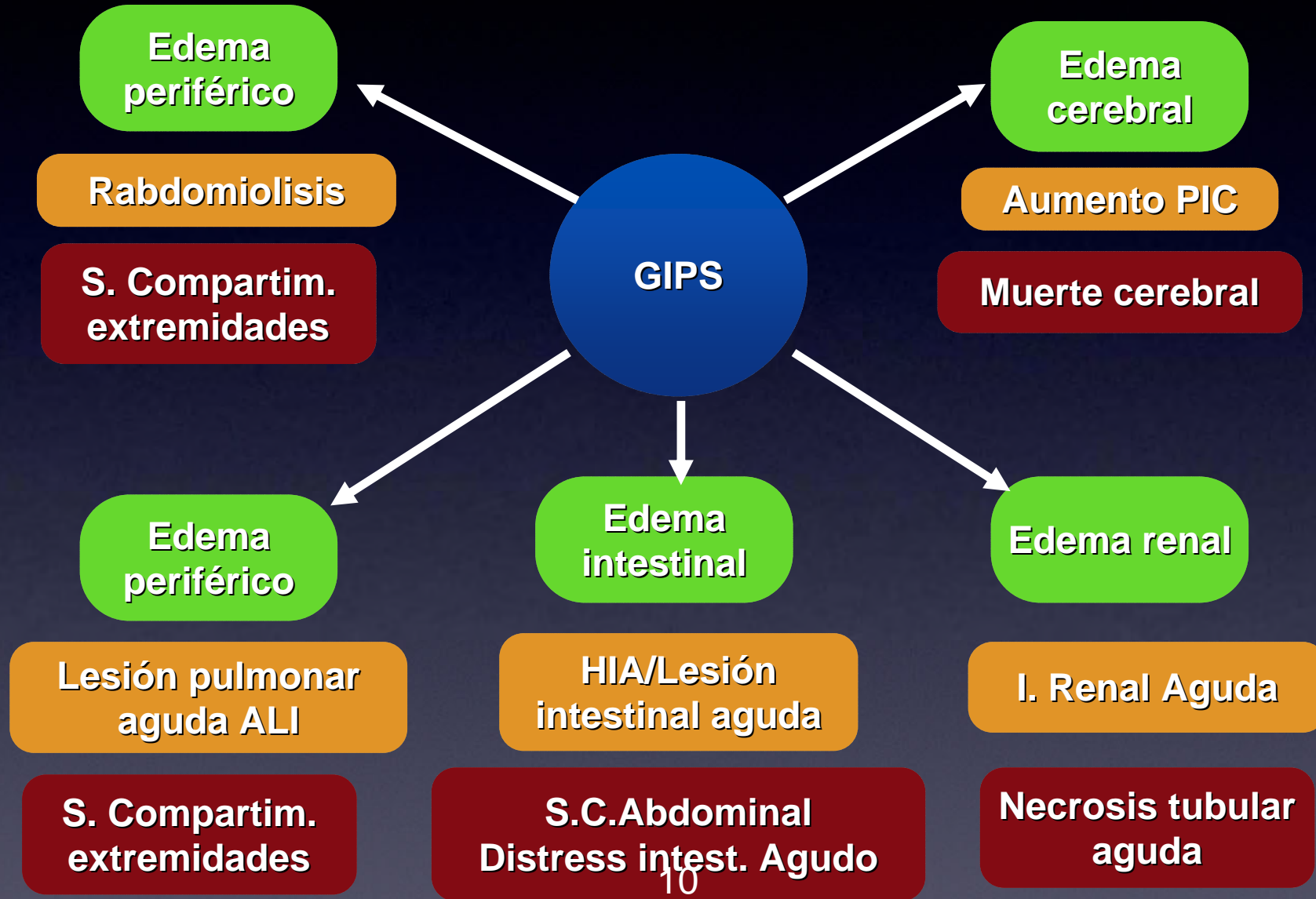
**PERSISTENCIA SHOCK
DISTRIBUTIVO HIPERVOLEMIA
EDEMATIZACION**

**FASE
EBB**

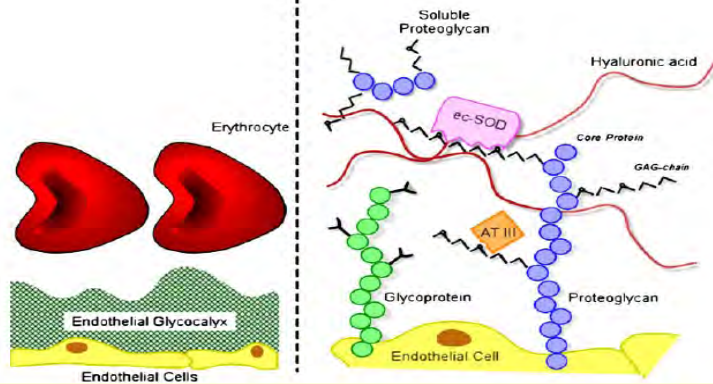


Síndrome de permeabilidad global aumentada (GIPS)

Malbrain M. ICU management 2012; 12(1):30-34



Glicocalyx y Ley de Starling revisada

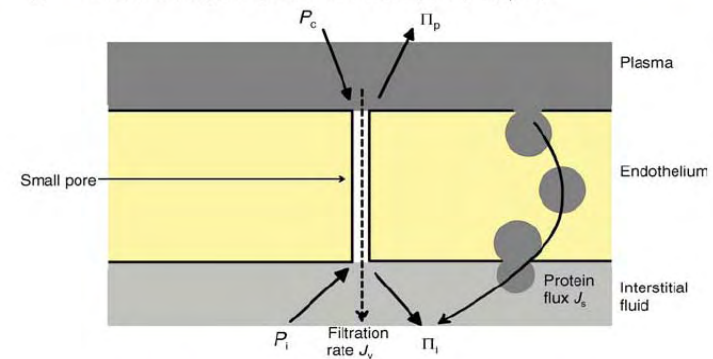


Tradicional

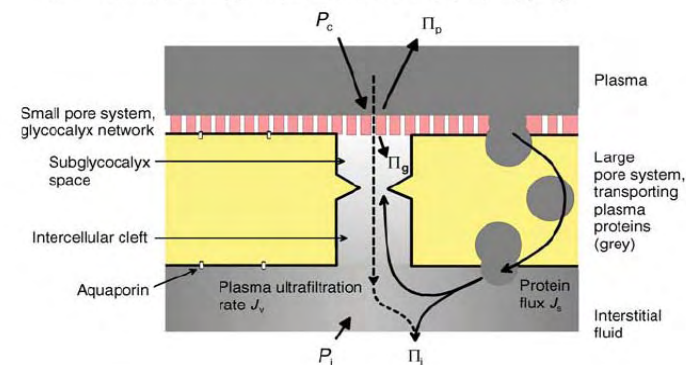
Fugas intravasculares tipo I
Cinética de líquidos/electrolitos
Sin lesión de barrera
Función de baja P. Oncótica ó
elevada P. Hidrostática

Fugas intravasculares tipo II
Pérdida de proteínas
Lesión de barrera
Por stress neuroendocrino/citokin.
Por hipervolemia

A Classic Starling principle: filtration force = $(P_c - P_i) - \sigma(\Pi_p - \Pi_i)$



B Revised Starling principle: filtration force = $(P_c - P_i) - \sigma(\Pi_p - \Pi_g)$



Revisada



Factores de riesgo de persistencia de fuga capilar

Triada
Letal

Acidosis (ph < 7.2)

Hipotermia (T. Corporal <33 C)

Coagulopatía (PLQ<50.000, aPTT x 2, TP<50%, INR>1.5)

Transfusión masiva (>10 CH/24h)

Sepsis grave/Shock séptico (Consenso Europeo)

Quemaduras graves

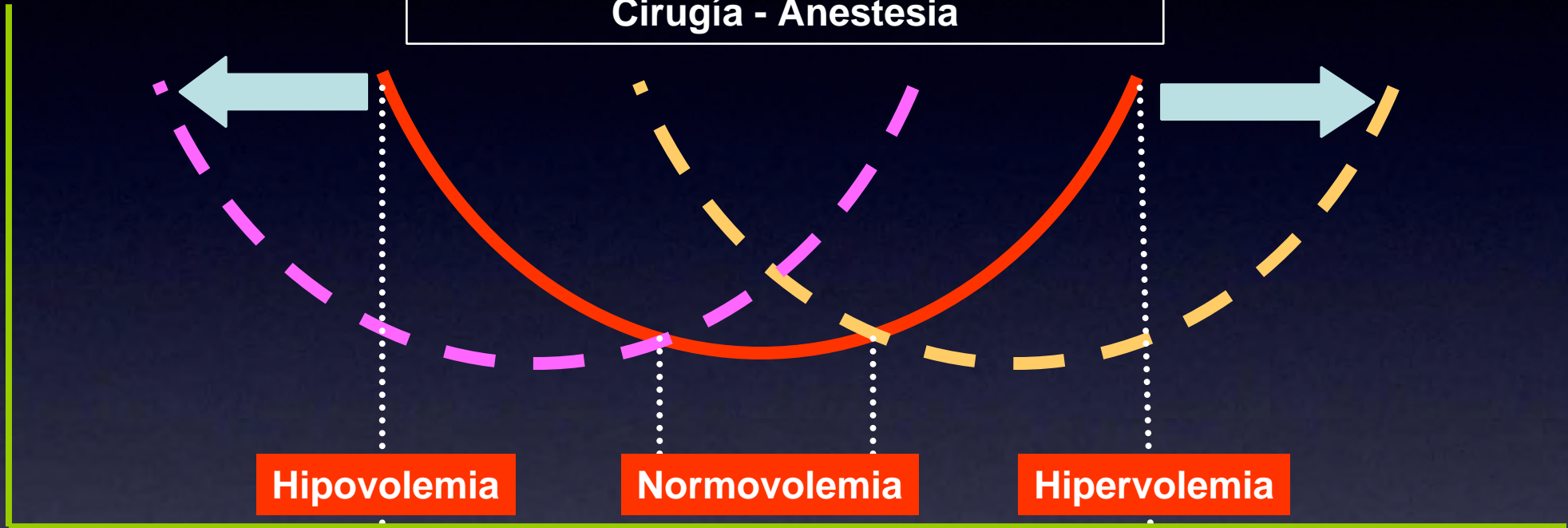
Fluidoterapia de resucitación masiva (>5 l coloides o >10 l cristaloides en 24 h con balance positivo y fuga transcápilar)



Relación entre el balance hídrico perioperatorio y los resultados quirúrgicos

Motivos de desvío de la curva

Comorbilidades
Sepsis
Cirugía - Anestesia



Aumento mortalidad

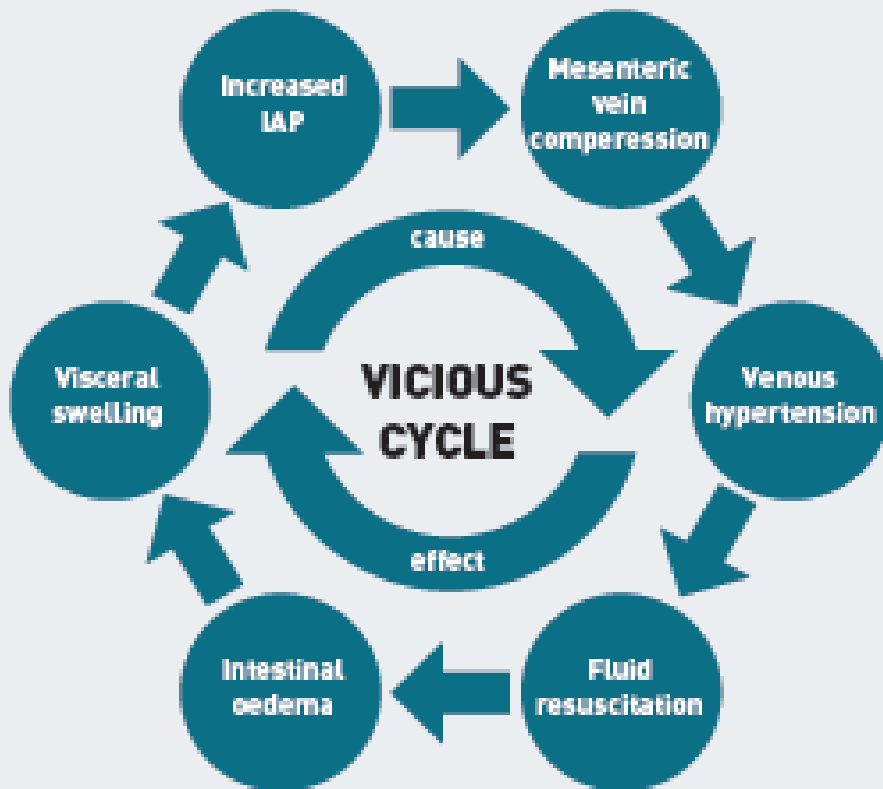
Hipoxia tisular
Disfunción orgánica
Acidosis láctica
Hipotensión

Aumento mortalidad

Edema tisular
Edema orgánico
Acidosis
Coagulopatía



El círculo vicioso de la hipervolemia



The diagram shows a human figure with various systems affected by hypervolemia. The effects are listed for each system:

- CENTRAL NERVOUS SYSTEM**
 - Cerebral oedema ↑
 - Impaired cognition ↑
 - Delirium ↑
 - Intracranial pressure ↑
 - Cerebral perfusion pressure ↓
 - Intra-ocular pressure ↑
 - ICH, ICS, OCS
- RESPIRATORY SYSTEM**
 - Pulmonary oedema ↑
 - Impaired gas exchange
 - Hypercarbia ↑
 - PaO₂ ↓ and PaO₂/FiO₂ ↓
 - Extra vascular lung water ↑
 - Prolonged ventilation ↑
 - Difficult weaning ↑
 - Work of breathing ↑
- CARDIOVASCULAR SYSTEM**
 - Myocardial oedema
 - Conduction disturbance
 - Impaired contractility
 - Diastolic dysfunction
- HEPATIC SYSTEM**
 - Hepatic congestion ↑
 - Impaired synthetic function
 - Cholestasis ↑
 - Impaired Cytochrome P 450 activity
 - Hepatic compartment syndrome
- RENAL SYSTEM**
 - Renal interstitial oedema
 - Renal venous pressure ↑
 - Renal blood flow ↓
 - Interstitial pressure ↑
 - Glomerular filtration rate ↓
 - Uraemia ↑
 - Renal vascular resistance ↑
 - Salt retention ↑
 - Water retention ↑
 - Renal compartment syndrome
- ABDOMINAL WALL**
 - Tissue oedema ↑
 - Impaired lymphatic drainage ↑
 - Microcirculatory derangements ↑
 - Poor wound healing ↑
 - Wound infection ↑
 - Pressure ulcers ↑
- ENDOCRINE SYSTEM**
 - Release pro-inflammatory cytokines ↑
 - (IL-1b, TNF-a, IL-6)
- GASTRO-INTESTINAL SYSTEM**
 - Gut edema ↑
 - Malabsorption ↑
 - Ileus ↑
 - Abdominal perfusion pressure ↓
 - Bowel contractility ↓
 - IAP ↑ IAH, ACS
 - Success enteral feeding ↓
 - Intestinal permeability ↑
 - Bacterial translocation ↑



Los efectos nocivos de la hipervolemia en pacientes críticos (Malbrain M, ICU management 2012; 12(2): 34-41)

40 artículos (23.625 pacientes): 1 meta-análisis + 10 RCT
7 intervención + 25 observacionales + 4 series de casos

**Los pacientes que no sobreviven tienen balances más
+?**

13 estudios, 3246 pacientes. Los que no sobrevivieron
(50,6%) tenían balance positivo de 4.628 ml

Conseguir balance negativo mejora los resultados?

12871 pacientes, 23 estudios. Mortalidad 22,2% en
fluidoterapia restrictiva versus mortalidad 29,1% en libera
($P < 0.0001$) Evidencia GRADE 1B



Los efectos nocivos de la hipervolemia en pacientes críticos (Malbrain M, ICU management 2012; 12(2): 34-41)

40 artículos (23.625 pacientes): 1 meta-análisis + 10 RCT
7 intervención + 25 observacionales + 4 series de casos

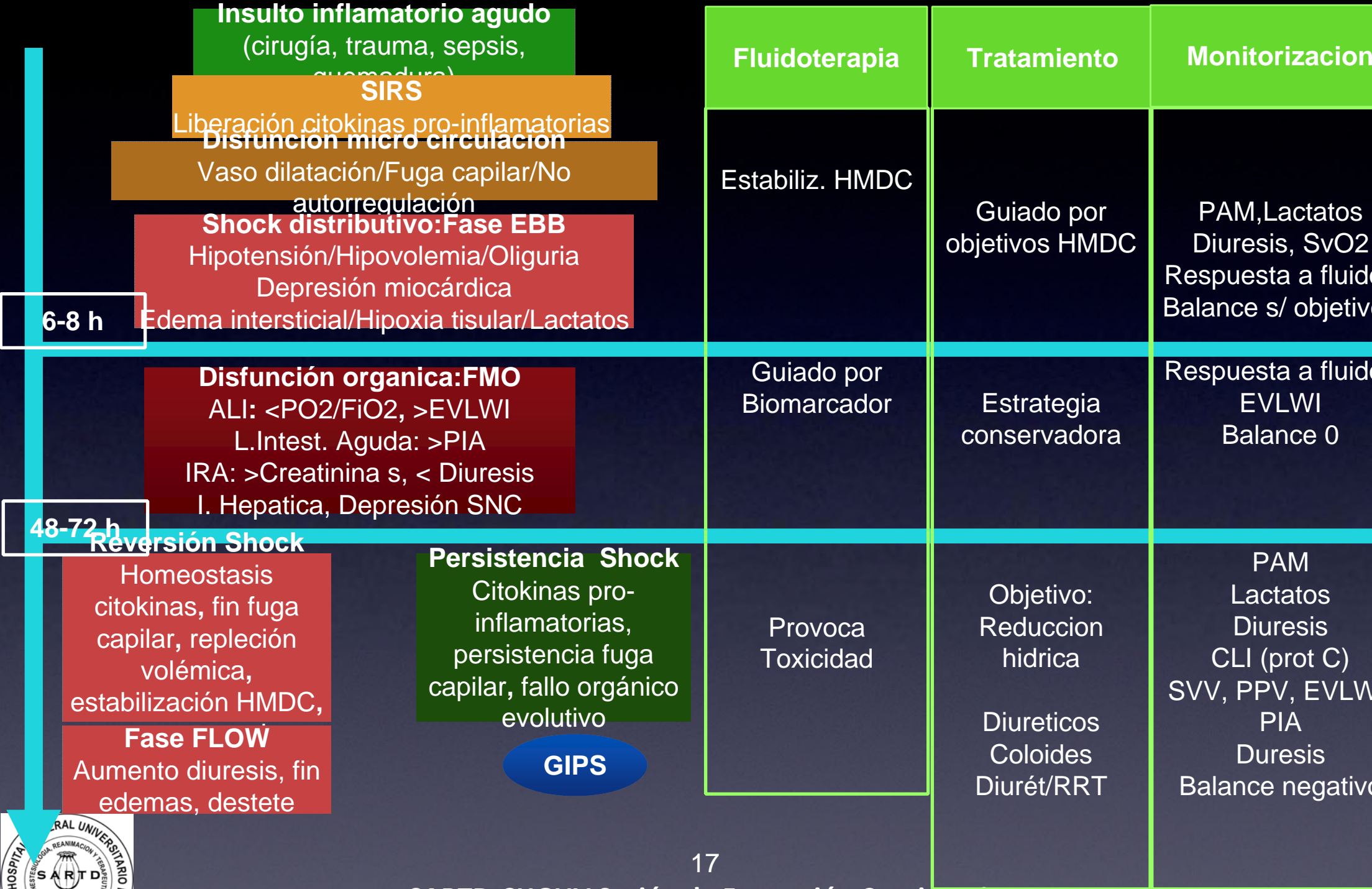
Los pacientes con hipertensión abdominal tienen balance más positivo?

1517 pacientes, 8 estudios. Incidencia de HTA abdominal
39,4%. Balance hídrico positivo de 3389 ml en semana 1

La HTA abdominal mejora con balance negativo?

10 estudios. Series de casos. El balance negativo de 681
ml descende la PIA de 21,5 mm Hg a 12 mm Hg. Efecto
dosis-dependiente





RESEARCH

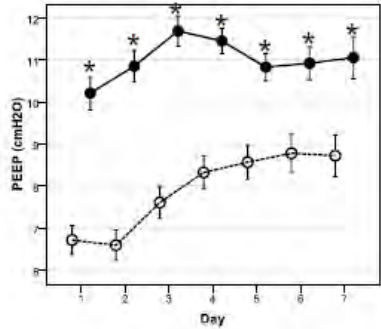
Open Access

Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment

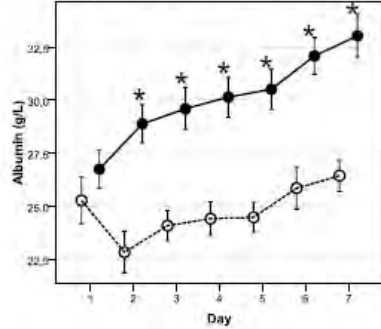
Colin Cordemans¹, Inneke De laet¹, Niels Van Regenmortel¹, Karen Schoonheydt¹, Hilde Dits, Greg Martin², Wolfgaana Huber³, Manu LNG Malbrain^{1*}

114 pacientes
PAL: PEEP= valor de PIA
Albúmina 20% bolos en 1 h (cada 12 h) hasta alb 30 gr/l
Furosemina bolo 60 mg + bic 60 mg/h primeras 4 h + bic 5-10 mg/horas siguientes ó RRT

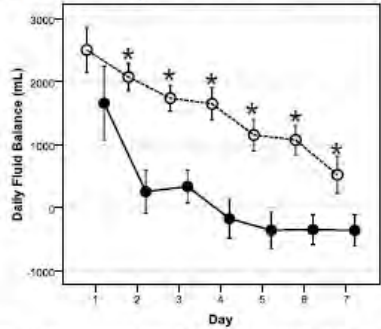
PANEL A: PEEP



PANEL B: serum albumin



PANEL C: Daily Fluid Balance



PANEL D: Cumulative Fluid Balance

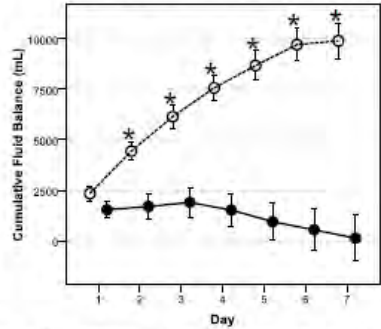
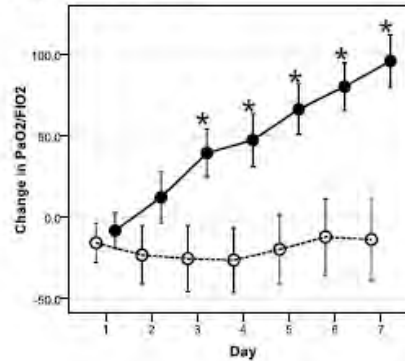
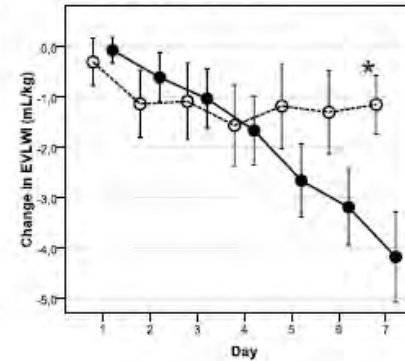


Figure 1 Mean ± standard error of variables directly affected by 1 week of PAL-treatment. PAL-treated patients are depicted by a full line and control patients by a dotted line. **p* < 0.05, day-by-day pairwise compared between the PAL group and the control group (one-way ANOVA).

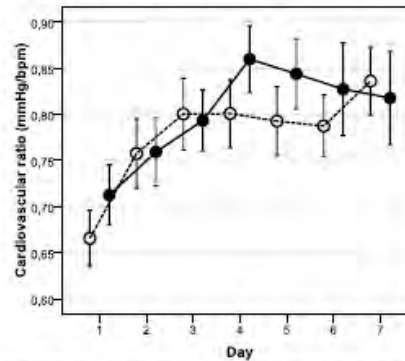
PANEL A: P/F ratio



PANEL B: EVLWI



PANEL C: MAP/HR ratio



PANEL D: SOFA renal

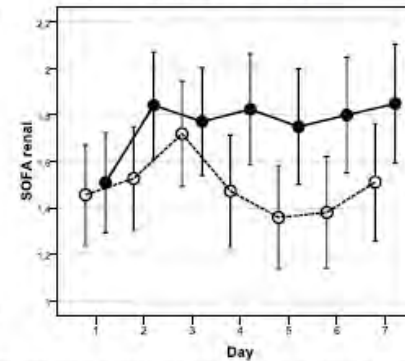


Figure 2 Assessment of respiratory, cardiovascular, and renal functions. Mean ± standard error for change to baseline in respiratory function (reflected by P/F ratio and EVLWI), cardiovascular function reflected by MAP/heart rate ratio, and renal function as assessed with renal SOFA score during 1 week of PAL-treatment. PAL-treated patients are depicted by a full line and control patients by a dotted line. **p* < 0.05, day-by-day pairwise compared between the PAL group and the control group (one-way ANOVA).



Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment

Colin Cordemans¹, Inneke De laet¹, Niels Van Regenmortel¹, Karen Schoonheydt¹, Hilde Dits, Greg Martin², Wolfgaang Huber³, Manu LNG Malbrain^{1*}

114 pacientes
PAL: PEEP= valor de PIA
Albúmina 20% bolos en 1 h (cada 12 h) hasta alb 30 gr/l
Furosemida bolo 60 mg + bic 60 mg/h primeras 4 h + bic 5-10 mg/horas siguientes ó RRT

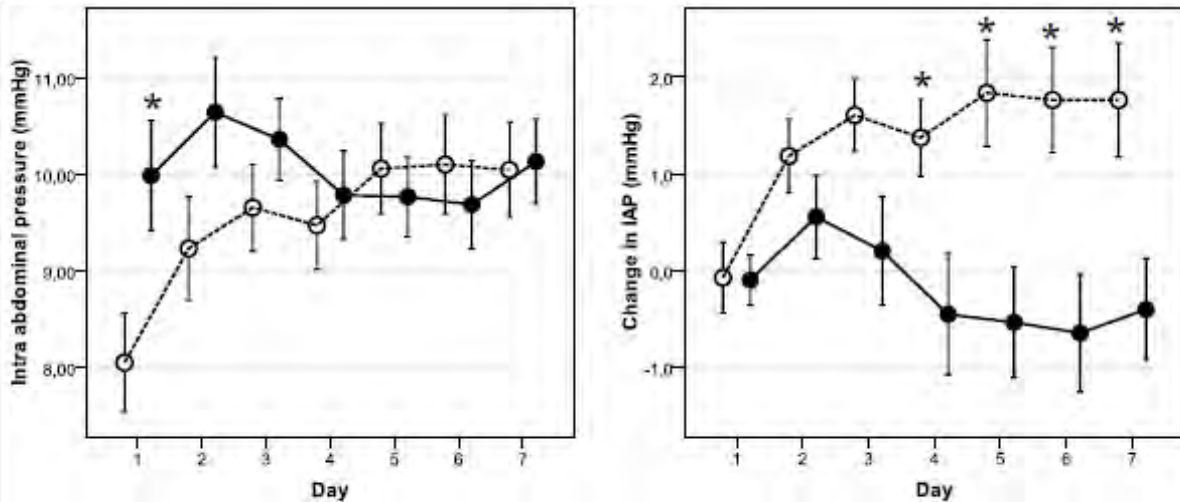


Figure 3 Mean ± standard error for intra-abdominal pressure during 1 week of PAL-treatment. IAP increases significantly in control patients and remains stable in PAL-treated patients. According to PAL-treatment protocol, PEEP level was titrated to IAP (best PEEP equals IAP) resulting in a mean PEEP of 11.0 ± 2.8 cmH₂O. PAL-treated patients are depicted by a full line and control patients by a dotted line. *p < 0.05, day-by-day pairwise compared between the PAL group and the control group (one-way ANOVA).

Table 3 Major outcomes

	Control group	PAL group	p value
Death at day 28 (%)	49.1	28.1	0.034
ICU stay (day)	37.1 ± 19.9	23.6 ± 1.5	0.006
Hospital stay (day)	82.5 ± 57.6	69.8 ± 66.9	0.475
Vasopressor therapy after 1 week (%)	30.6	60.8	0.008
Duration mechanical ventilation (day)	25.5 ± 20.2	14.6 ± 10.7	0.020
Duration CRRT (day)	6.2 ± 8.8	10.0 ± 3.8	0.437



Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance?

B. Brandstrup^{1,2*}, P. E. Svendsen⁴, M. Rasmussen⁵, B. Belhage⁴, S. Å. Rodt⁶, B. Hansen⁶, D. R. Møller⁷, L. B. Lundbech⁶, N. Andersen⁸, V. Berg⁹, N. Thomassen¹⁰, S. T. Andersen¹¹ and L. Simonsen³

• **Objetivo: Comparación fluidoterapia guiada por objetivos HMDC (doppler esofágico) vs fluidoterapia balance cero en cuanto a resultados postoperatorios**

Metodología: RCT doble ciego. 150 pacientes CCR
Ayuno preop 2 h líquidos + 500 cc SF si necesario.
Grupo Balance cero: Voluven para todas las pérdidas + bolo 200 ml Voluven si hta por hipovolemia
Grupo Doppler: Bolos Voluven hasta aumento VS < 10%
POP: ingesta precoz, fluidoterapia si ingesta < 2l/d.
Reposición pérdidas patológicas. Permiso bolos si hipovolemia y furosemida si diuresis < 0,5 ml/kg/h

Resultados: No diferencias

Fluidoterapia Balance cero: Normovolemia



Estudio RELIEF (REstrictive versus Liberal Fluid Therapy in Major Abdominal Surgery)

Grupo Liberal

Inducción: RL 10 ml/kg (bolo)

Durante cirugía: RL 8 ml/kg/h

PVC/ VVS
Variación $\geq 10\%$

Coloide 3 ml/kg

Hipotensión
TAS < 90 mm Hg

Vasoconstric **PVC < 10 mm Hg** Coloide 3 ml/kg
VVS $\geq 10\%$

Sangrado activo
Hb < 80 g/L

TSA

Postoperatorio
Fluidos $\geq 1,5$ ml/kg/h

Continuar fluidoterapia
Durante ≥ 24 h postop

Grupo Restrictivo

Inducción: RL 5 ml/kg (bolo)

Durante cirugía: RL 5 ml/kg/h

PVC/ VVS
Variación $\geq 10\%$

Coloide 3 ml/kg

Hipotensión
TAS < 90 mm Hg

Vasoconstric **PVC < 10 mm Hg** Coloide 3 ml/kg
VVS $\geq 10\%$

Sangrado activo
Hb < 80 g/L

TSA

Postoperatorio
Fluidos $\leq 1,5$ ml/kg/h

Cese fluidoterapia si tolera
Estimular via oral a/p

Inicio 2013
Resultados 2015



Cesarean delivery fluid management

Mercier F. Curr Opin Anesthesiol 2012; 25: 286-291

- Anestesia intradural en cesárea programada
Simple, rápida, coste-efectiva, alta incidencia de hta (50%)
- Tratamiento de la hta: Vasoconstrictores + Fluidoterapia

Precarga con cristaloides

10 – 20 ml/kg RL
Ninguna eficacia

Precarga con coloides (HES 130/0.4)

Descenso necesidad vasoconstrictores
Máxima eficacia

Co - carga con cristaloides

10 – 20 ml/kg RL
Ninguna eficacia

Co - carga con coloides (HES 130/0.4)

Misma eficacia que precarga con coloides
Requiere infusión rápida



Estudio CAESAR (clinical trial identifier:NCT00694343)

Estudio de eficacia y seguridad de la precarga pre-cesarea con volume comparado con ringer lactato

Estudio randomizado, multicentrico, paralelo de dos grupos, con 167 pacientes candidatas a cesárea bajo anestesia espinal

Menos: hipotensión y nauseas/ vómitos en grupo Voluven

Igual: consumo vasopresores

No detección de Voluven en sangre de cordón umbilical

En prensa en Anesthesiology



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 18 de Septiembre de 2012**

Debates actuales en fluidoterapia

Hay que dejar de usar HES 130, 0.4 en pacientes quirúrgicos y críticos?

No. Atención clínica integral.

No hipovolemia, no hipervolemia

Qué tipo de sueroterapia en pacientes quirúrgicos y críticos?

Minimizar el ayuno preoperatorio. No rellenar “tercer espacio” quirúrgico.

Terapia guiada por objetivos HMDC dinámicos. Normovolemia.

Evitar tanto la hipo como la hipervolemia



Effect of the carrier solution for hydroxyethyl starch on platelet aggregation and clot formation

E. Schaden¹, L. Wetzel¹, S. Kozek-Langenecker^{2*}, U. Thaler¹ and G. Scharbert¹

Objetivo: Estudio de hemostasia en voluntarios sanos tratados con HES 130/0,42 salino vs HES 130/0,42 balanceado

Metodología: RCT ciego. 13 pac. Administración de 20 ml/kg HES
Control hemostasia sanguínea, ROTEM y agregabilidad plaquetaria

Resultados: Aumento de Cl si HES salino. Mejor EB y HCO₃ HES bal
Descenso agreg. plaquetaria: 21% HES salino 9% HES b
Rotem: no diferencias entre HES salino y HES bal.
No fibrinólisis

Comentarios: Diferencias mínimas entre HES salino y HES bal.
Descenso agreg PLQ por HES < clopidogrel
Tendencia a acidosis hiperclorémica tras HES salino
Voluntarios sanos y posible estado de hipervolemia



Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically patients: a meta-analysis (Saw M. Anaesth Intensive Care 2012; 40: 17-32)

Meta-análisis para estudio de mortalidad, necesidades de TSA y riesgo de IRA tras uso de gelatinas en pacientes quirúrgicos y críticos y comparado con cristaloides, HES 130/0.4 y albúmina
66 estudios----- sólo 30 reúnen criterios de inclusión

Mortalidad: 14 estudios, 1788 pacientes

No diferencias entre gelatinas y resto de fluidoterapia

IRA: 5 estudios, 431 pacientes

No diferencias entre gelatinas y resto de fluidoterapia.

Ligera diferencia si HES alto PM

TSA: 11 estudios, 796 pacientes

No diferencias entre gelatinas y resto de fluidoterapia

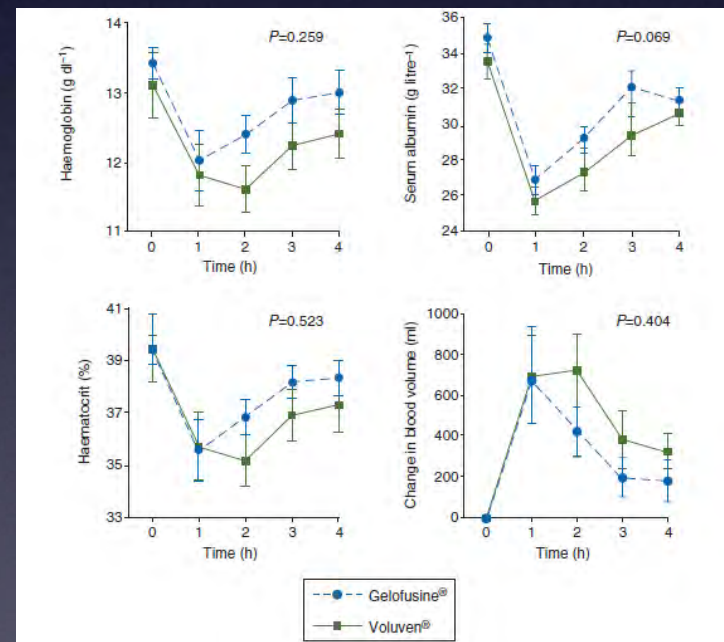
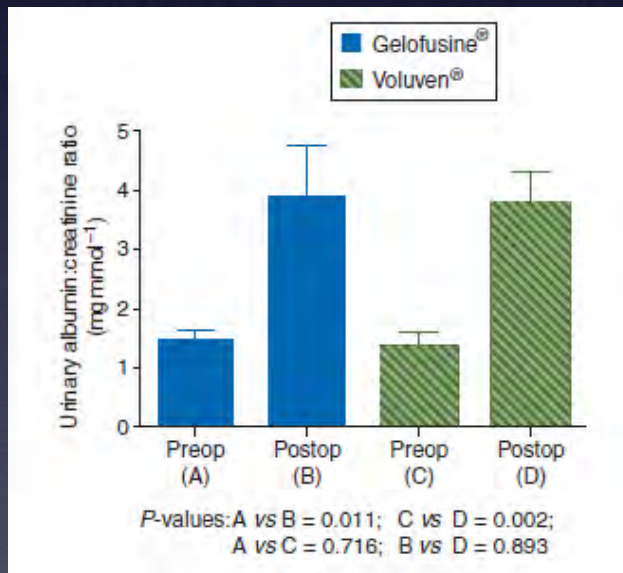


Effects of an intraoperative infusion of 4% succinylated gelatine (Gelofusine®) and 6% hydroxyethyl starch (Voluven®) on blood volume†

S. Awad¹, S. Dharmavaram², C. S. Wearn², M. G. Dube² and D. N. Lobo^{1*}

Objetivo: Estudio del efecto volumétrico de 1 l de Voluven versus 1 l de Gelafundina en Colectomía LPS

Metodología: RCT ciego. 27 pacientes. Fluidoterapia en Q: coloide
Control permeabilidad capilar (ratio albúmina/creatinina)
Control volúmen sanguíneo



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada
Valencia 18 de Septiembre de 2012

Debates actuales en fluidoterapia

Son importantes las diferencias entre los coloides actualmente usados en la clínica?

HES 130, 0.4 salino versus HES 130, 0.4 balanceado

Mismo efecto de descenso agregabilidad PLQ.

No otros efectos sobre hemostasia.

Ligera tendencia a aumento de CI si HES salino

Gelatinas versus HES 130, 0.4

Más eficacia volémica HES 130/0,4 que gelatinas.

