

# Ecografía endoscópica en patología inflamatoria pancreática

Julio Iglesias-García, Jose Lariño-Noia, J. Enrique Dominguez Muñoz  
Servicio de Aparato Digestivo  
Fundación para la Investigación en Enfermedades del Aparato  
Digestivo  
Hospital Clínico Universitario  
Santiago de Compostela

Correspondencia:  
Julio Iglesias-García  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela  
c/Choupana s/n  
15706 Santiago de Compostela  
Tfno. 981-951364  
Fax. 981-951365  
e-mail: [jiglesiasg@fienad.com](mailto:jiglesiasg@fienad.com)

## **Introducción**

La ultrasonografía endoscópica (USE) combina dos modalidades diagnósticas: la visualización endoscópica y la ultrasonografía de alta frecuencia. Permitiendo evaluar con gran precisión tanto las diferentes capas de la pared del tubo digestivo como los órganos adyacentes al mismo (páncreas, vía biliar, vesícula, etc). Varios estudios realizados han demostrado que la USE es más precisa que las demás técnicas de imagen (US percutánea, tomografía computadorizada o TAC, Resonancia Magnética Nuclear o RMN) para determinar el estadio T y N de tumores del tubo digestivo (esófago, estómago, recto) y del área pancreatobiliar (1-3). Esta técnica, ha demostrado ser útil también para el estudio de diversas patologías benignas, tanto del mediastino (sarcoidosis, tuberculosis, etc) como del páncreas/vía biliar (pancreatitis crónica, litiasis, páncreas divisum) y recto (enfermedad fistulizante) (4). Recientemente, con la introducción de los ecoendoscopios lineales, se pueden realizar punciones-biopsias guiadas en tiempo real o inyectar sustancias bajo control ecoendoscópico, recordando el papel de esta tecnología, no tan sólo como modalidad diagnóstica, sino también terapéutica. La punción guiada por USE nos permite obtener un diagnóstico tisular de tumores extraluminales y adenopatías, con una precisión cercana al 90%, claramente superior a otras técnicas, con un impacto significativo en el manejo de múltiples patologías. Asimismo, estudios de coste-efectividad han sugerido que la incorporación de USE y la punción guiada al algoritmo diagnóstico prequirúrgico de algunas de estas patologías permitiría reducir los costes derivados del diagnóstico y tratamiento de ciertos pacientes, como en patología mediastínica (5, 6).

Nos centraremos en la importancia de la USE en la valoración de la patología inflamatoria pancreática, tanto su utilidad en el contexto del paciente con pancreatitis aguda, como en la pancreatitis crónica.

### **Pancreatitis aguda**

En cerca de un 15% de pacientes con pancreatitis aguda, no se puede determinar su factor etiológico tras la valoración inicial (historia clínica y anamnesis, análisis y pruebas de imagen convencionales como ecografía

abdominal y TAC). En este grupo de pacientes, el empleo de la USE permite diagnosticar la presencia de microlitiasis, pancreatitis crónica e incluso la existencia de pequeñas neoplasias pancreáticas.

De hecho, en estudios prospectivos, la USE ha demostrado una sensibilidad mayor al 95% en la detección de coledocolitiasis (7, 8). Estos resultados son comparables a los obtenidos mediante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y claramente superiores a la ecografía convencional, sin los riesgos de desarrollar complicaciones como una pancreatitis. La USE se mostró igualmente superior desde el punto de vista coste-efectivo cuando se evalúan pacientes con riesgo bajo o intermedio de presentar litiasis (7, 9). En este contexto, se ha evaluado la eficacia de la USE en la valoración etiológica de la pancreatitis aguda considerada como “idiopática”, mostrando una gran utilidad, no solo en el estudio de la pancreatitis con sospecha inicial de origen biliar (10-12), con resultados que sugieren que juega un papel determinante, sobre todo en casos de dudas de presencia de coledocolitiasis, como paso previo a la realización de una CPRE, sino también como prueba de elección para el estudio etiológico de la pancreatitis aguda idiopática, dado su potencial en la detección de microlitiasis en un número importante de pacientes, u otras patologías de mayor gravedad, como tumores pancreáticos. En una serie presentada por nuestro grupo, en la que se evaluaron 24 pacientes consecutivos, etiquetados de pancreatitis idiopática, en el 66% de los casos se encontraron factores causantes de la enfermedad; microlitiasis, coledocolitiasis, pancreatitis crónica, destacando 2 casos de adenocarcinoma de páncreas, ambos en fases iniciales (13). Por todo ello, en la actualidad, la USE se debería incluir en el protocolo de valoración etiológica de la pancreatitis aguda de origen indeterminado.

### **Pancreatitis crónica**

Las imágenes de alta calidad que aporta la USE, tanto del parénquima pancreático, como del conducto de Wirsung, han llevado a un cambio en la valoración y diagnóstico de la pancreatitis crónica. Lees et al. (14) definieron los primeros criterios que caracterizaban la enfermedad, criterios que fueron

posteriormente revisados por Wiersema et al.(15), que encontró que estos se encontraban más frecuentemente en paciente con pancreatogramas anormales y estaban ausentes en sanos. Los criterios específicos para pancreatitis crónica se dividen en criterios parenquimatosos y ductales. Los parenquimatosos incluyen focos hiperecogénicos (puntos hiperecogénicos entre 1 y 2 mm), bandas hiperecogénicas (líneas irregulares hiperecogénicas de longitud variable), lobularidad con apariencia en “panal de abeja”, calcificaciones con sombra acústica y presencia de quistes (estructuras anecoicas de pared fina > 2 mm de diámetro en el seno del parénquima pancreático). Los criterios ductales incluye la dilatación del conducto pancreático (>3mm en cabeza, >2 mm en cuerpo y > 1 mm en cola de páncreas), irregularidad del contorno, el engrosamiento de la pared de aspecto hiperecogénico, presencia de calcificaciones intraductales y dilatación de colaterales (estructuras anecoicas naciendo del conducto pancreático principal). Buscail et al. (16), confirmaron en su estudio los hallazgos del estudio previo, mostrando que la USE tenía una mayor sensibilidad y especificidad (88% y 100% respectivamente) en el diagnóstico de la enfermedad, en comparación con diferentes pruebas de imagen como la CPRE, el TAC abdominal y la ecografía abdominal. Si comparamos la USE con los test de función pancreática, fundamentalmente con el test de secretina, se objetivó una concordancia diagnóstica en el 75% de los casos, sin embargo hasta el 25% de los pacientes con test de secretina-ceruleína normal muestran alteraciones en la USE sugestivas de pancreatitis crónica (17). Un estudio posterior, en el que se evaluaron tanto la USE, como la CPRE y el test de secretina en el diagnóstico de la pancreatitis crónica, mostró una elevada correlación diagnóstica en casos normales y en aquellos con la enfermedad en fases avanzadas, pero con resultados discordantes en las fases precoces. Sin embargo el hecho importante es que la USE mostró alteraciones incluso en pacientes con CPRE y test de secretina normal, y cuando se aplicó como patrón oro la suma de hallazgos de la CPRE, test de secretina y las características clínicas del paciente, la USE mostró una sensibilidad diagnóstica superior al 84% y una especificidad cercana al 100% (18). Con el fin de intentar

optimizar la falta de un patrón oro bien definido, Kahl et al (19). estudiaron un grupo de pacientes con cuadros compatibles con pancreatitis crónica mediante CPRE y USE, empleando como patrón oro los hallazgos obtenidos por CPRE, pero realizando un seguimiento posterior en aquellos paciente con CPRE inicial normal. Observaron que en 32 pacientes con resultados iniciales patológicos de USE con CPRE normal, terminaron presentando alteraciones en la CPRE realizada en el seguimiento. Con estos resultados, la USE mostró una sensibilidad diagnóstica del 81%, con una especificidad del 100%, empleando los criterios diagnósticos definidos por Wiersema et al.

Existen dos trabajos que comparan a USE con el diagnóstico histológico de pancreatitis crónica. En uno de ellos, en un grupo de 34 pacientes, cuando estaban presentes más de cuatro criterios (cifra considerada optima), la sensibilidad diagnóstica era del 78%, con una especificidad del 73% (20). En otro estudio, realizado en nuestro centro, fue posible evaluar, mediante punción guiada por ecografía endoscópica, las características histológicas de 14 pacientes con pancreatitis crónica, observando diferentes características histológicas en función de la severidad de la enfermedad (21).

Todos estos resultados muestran a la USE como una exploración altamente eficaz para el diagnóstico de la pancreatitis crónica, tanto en fases avanzadas de la enfermedad, donde es tan eficaz como cualquier otras exploración diagnóstica, pero sobre todo en la detección de fases iniciales de la enfermedad, si bien falta por determinar el significado de la presencia de 1 ó 2 criterios diagnósticos, ya que, si bien estos cambios leves podrían estar en relación con fases precoces de la enfermedad, son necesarios más estudios de seguimiento a largo plazo de este grupo de pacientes para determinar la validez de estos.

Hemos visto como la USE es una herramienta de gran ayuda en el diagnóstico de la pancreatitis crónica, pero se ha mostrado igualmente útil en la evaluación y valoración de la severidad de la enfermedad. Diferentes estudios han relacionado la función pancreática tanto con el número de criterios ecoendoscópicos como con la presencia de algunos criterios en

concreto. Sahai et al (22). en un estudio sobre 126 pacientes con sospecha de pancreatitis crónica, estudiaron los hallazgos apreciados en la USE y CPRE, encontrando que aquellos pacientes que presentaban más de 6 criterios ecoendoscópicos diagnósticos de pancreatitis crónica, presentaban formas moderadas y severas de la enfermedad, con un valor predictivo positivo mayor del 85%, mientras que cuando se apreciaban menos de 3 criterios era poco frecuente la presencia de pancreatitis crónica severa, con un valor predictivo negativo superior igualmente al 85%. En este contexto nuestro grupo ha relacionado, en pacientes con pancreatitis crónica severa evaluada mediante CPRE, la presencia de insuficiencia pancreática exocrina (IPE) (medida mediante test de van de Kamer) con los criterios USE de la enfermedad. En el estudio realizado se aprecia como los paciente con insuficiencia pancreática exocrina presentan un mayor número de criterios, tanto parenquimatosos, como ductales y totales, si bien la probabilidad de presentar IPE se define mejor mediante el número de criterios ductales, siendo la probabilidad de presentar IPE del 0% con 2 ó menos criterios ductales, pero alcanzando el 80.1% si se presentan 4 ó 5 criterios. Cuando analizamos los diferentes criterios USE individuales de forma independiente, únicamente la presencia de dilatación del conducto pancreático se asocia de forma significativa con la IPE, de manera que la probabilidad de presentar IPE alcanza el 70.9% en caso de dilatación del conducto pancreático y es tan baja como un 29.1% en caso de ausencia de dicha dilatación (23). La USE, por tanto, permite evaluar la severidad de la enfermedad, permitiendo, incluso, determinar que pacientes pueden ser subsidiarios de recibir tratamiento enzimático substitutivo en función de los criterios USE de pancreatitis crónica que presente el paciente.

Un campo de interés creciente es la evaluación diagnóstica de la pancreatitis autoinmune. Levy et al. (24) destacan, en un estudio inicial, la elevada eficacia diagnóstica de la biopsia guiada por ecografía endoscópica mediante agujas tipo trucut, permitiendo optimizar el tratamiento de este tipo de pacientes. Deshpande et al.(25) evaluaron igualmente la utilidad de la punción guiada por

ecografía endoscópica en el estudio de esta entidad, describiendo algunas de las características cito-histológicas que ayudan a establecer el diagnóstico.

Otro de los aportes fundamentales de la USE es en la evaluación de las lesiones inflamatorias en el contexto de la pancreatitis crónica y el diagnóstico diferencial con el cáncer de páncreas, sobre todo gracias a la realización de punción aspiración con aguja fina guiada por la USE. En nuestro centro, en un estudio realizado sobre 62 pacientes con masas pancreáticas, mediante la combinación del estudio de muestras citológicas clásicas y muestras histológicas, obtenidas mediante una modificación de la técnica, hemos obtenido una eficacia global en la evolución de las masas pancreáticas sólidas de un 90.32%, pudiendo diferenciar con alta eficacia lesiones inflamatorias de lesiones tumorales. (26). Otro estudio, publicado por Takahashi et al. (27), evaluó la utilidad de la técnica en el diagnóstico diferencial entre el cáncer de páncreas y la pancreatitis crónica focal, mostrando una eficacia global del 86%, con un valor predictivo negativo del 58%. De manera que la punción guiada por USE es de gran utilidad en el diagnóstico diferencial de las masas pancreáticas, permitiendo diferenciar lesiones inflamatorias en contexto de pancreatitis crónica, de tumores malignos pancreáticos. Pero la USE se encuentra en continua evolución desde el punto de vista tecnológico, y en este campo destaca el desarrollo de la elastografía y el empleo de contrastes. La elastografía permite mejorar de forma significativa en el diagnóstico diferencial de los tumores pancreáticos, Giovannini et al. en su estudio mostraron una sensibilidad diagnóstica de un 100% (28). En nuestra experiencia, en un estudio sobre 80 pacientes con masa pancreáticas, el estudio elastográfico mostró una eficacia diagnóstica global del 94%, mostrando patrones muy específicos, tanto de masas inflamatorias en el contexto de pancreatitis crónica como en tumores malignos (29). Resultados similares se obtienen mediante el uso de contrastes, fundamentalmente con el Sonovue® (30).

### **Terapéutica por USE de patología biliopancreática**

Por último, sería interesante acercarse al futuro “terapéutico” de la USE, aunque sea de forma muy breve, centrado en su papel en la patología bilio-pancreática. Una de sus indicaciones es el tratamiento del dolor de origen pancreático,

mediante la neurolisis del plexo celíaco guiada por USE, que si bien se ha empleado habitualmente en el cáncer de páncreas, también ha mostrado su utilidad en el manejo del dolor en la pancreatitis crónica (en este caso mediante la inyección de corticoides), consiguiendo un alivio sintomático del dolor muy significativo, consiguiendo llegar a disminuir la necesidad de opiáceos hasta en un 88% (31, 32). Otro campo importante es el tratamiento de los pseudoquistes y de las colecciones peripancreáticas, de hecho la USE ha aumentado el número de estas lesiones tratadas endoscópicamente, dado que permite visualizar en tiempo real el trayecto de la punción y de la colocación del drenaje transmural, todo ello con una gran eficacia, superior al 85% (33, 34).

#### **BIBLIOGRAFIA:**

1. Botet JF, Lightdale CJ, Zauber AG, Gerdes H, Urmacher C, Brennan MF. Preoperative staging of esophageal cancer: Comparison of endoscopic US and dynamic CT. *Radiology* 1991; 181: 419-425.
2. Ziegler K, Sanft C, Zimmer T, Zeitz M, Felsenberg D, Stein H, Germer C, Deutschmann C, Riecken EO. Comparison of computed tomography, endosonography, and intraoperative assessment in TN staging of gastric carcinoma. *Gut* 1993;34:604-10.
3. Rosch T. Staging of pancreatic cancer: analysis of literature results. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 1995;5:735-9.
4. Gutierrez del Olmo A. Endoscopia digestiva alta terapéutica. Vol II. J.L.Vázquez-Iglesias . Edit. Galicia S.A. 1995: pp.16-28.
5. Aabakken L, Silvestri GA, Hawes R, et al. Cost-efficacy of endoscopic ultrasonography with fine-needle aspiration versus mediastinotomy in patients with lung cancer and suspected mediastinal adenopathy. *Endoscopy* 1999;31(9):707-711.
6. Harewood GC. Cost analysis of endoscopic ultrasound with fine needle aspiration biopsy in the diagnostic evaluation of mediastinal lymphadenopathy. *Gastrointest Endosc* 2001;53(5):AB193.
7. Canto MI, Chak A, Stellato T, Sivak MV Jr. Endoscopio ultrasonography



- versus cholangiography for the diagnosis of choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 439-448.
8. de Ledinghen V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V, Amouretti M, Drouillar J, Couzigou P, Silvain C. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 26-31.
  9. Sahai AV, Mauldin PD, Marsi V, Hawes RH, Hoffman BJ. Bile duct stones and laparoscopic cholecystectomy: a decision analysis to assess the roles of intraoperative cholangiography, EUS, and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 334-343.
  10. Sugiyama M, Atomi Y. Acute biliary pancreatitis: the roles of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Surgery* 1998; 124: 14-21.
  11. Chak A, Hawes RH, Cooper GS, Hoffman B, Catalano MF, Wong RC, Herbener TE, Sivak MV Jr. Prospective assessment of the utility of EUS in the evaluation of gallstones pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1999; 49: 599-604.
  12. Tandon M, Topazina M. endoscopic ultrasound in idiopathic acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 705-709.
  13. Lariño-Noia J, Seijo-Ríos S, Iglesias-García J, Vilariño M, Domínguez-Muñoz JE. Endoscopic Ultrasonography in the Evaluation of Idiopathic Acute Pancreatitis. *Pancreatology* 2006 (Abstract).
  14. Lees WR, Vallon AG, Denyer ME, Vahl SP, Cotton PB. Prospective study of ultrasonography in chronic pancreatitis disease. *BMJ* 1979; 1: 162-4
  15. Wiersema MJ, Hawes RH, Lehman GA, Kochman ML, Sherman S, Kopecky KK, Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with chronic abdominal pain of suspected pancreatic origin. *Endoscopy* 1993; 25: 555-64.
  16. Buscail L, Escourrou J, Moreau J, Delvaux M, Louvel D, Lapeyre F. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis: a comparative

- prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. *Pancreas*;10:215-7.
17. Raimondo M, Wallace MB. Diagnosis of Early Chronic pancreatitis by Endoscopic Ultraosund. Are We There Yet? *JOP* 2004;5(1):1-7.
  18. Catalano MF, Lahotu S, Geenen JE, Hogan WJ. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1998;48:11-7.
  19. Khal S, Glasbrenner B, Leodolter A, Pross M, Schulz HU, Malfertheiner P. EUS in the diagnosis of early chronic pancreatitis: a prospective follow-up study. *Gastrointest Endosc* 2002;55:507-11
  20. Zimmermann MJ, Mishra G, Lewin DN. Comparison of EUS findings with Histopathology in chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1997;45:AB185.
  21. Iglesias-García J, Abdulkader I, Lariño-Noia J, Forteza J, Dominguez-Muñoz JE. Histological evaluation of chronic pancreatitis by endoscopic-ultrasound fine needle biopsy. *Gut* 2006; 55(11): 1661-2
  22. Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, van Velse A, Hawes RH, Hoffman BJ. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, r establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998;48:18-25.
  23. Iglesias-García J, Vilariño-Insua M, Iglesias-Rey M, Sobrino-Faya M, Domínguez-Muñoz JE. Probability of exocrine pancreatic insufficiency (EPI) in patients with severe chronic pancreatitis (CP) according to the findings on endoscopic ultrasonography (EUS). *Gastroenterology* 2004; 126 (4): A-231
  24. Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, Smyrk TC, Clain JE, Harewood GC, Pearson RK, Rajan E, Topazian MD, Yusuf TE, Chari ST, Petersen BT. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 467-72.

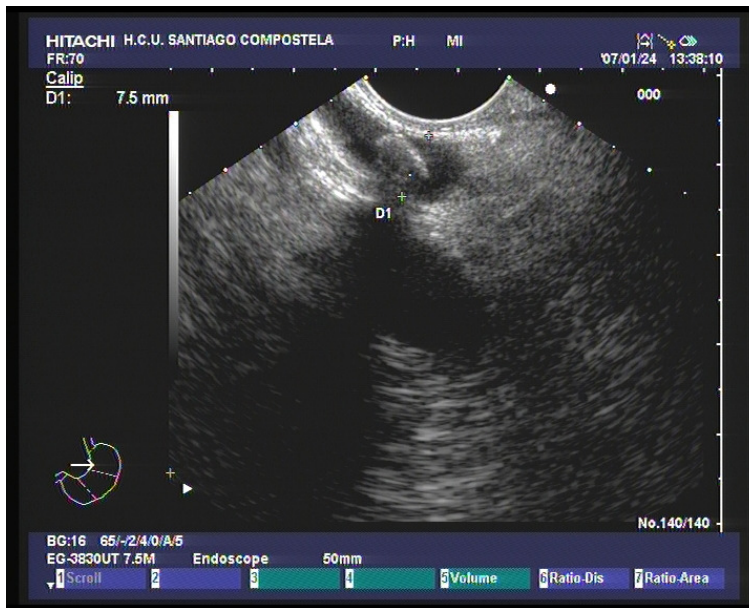
25. Deshpande V, Mino-Kenudson M, Brugge WR, Pitman MB, Castillo CF, Warshaw AL, Lauwers GY. Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration biopsy of autoimmune pancreatitis: diagnostic criteria and pitfalls. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1464-71.
26. Iglesias-García J, Dominguez-Muñoz JE, Lozano-Leon A, Abdulkader I, Lariño-Noia J, Antunez J, Forteza J. Impact of endoscopic-ultrasound fine needle biopsy for diagnosis of pancreatic masses. *World J Gastroenterol* 2007; 13(2): 289-93.
27. Takahashi K, Yamao K, Okubo K, Sawaki A, Mizuno N, Ashida R, Koshiwaka T, Ueyama Y, Kasugai K, Hase S, Kakumu S. Differential diagnosis of pancreatic cancer and focal pancreatitis by using EUS-guided FNA. *Gastrointest Endosc* 2005; 61: 76-9.
28. Giovannini M, Hookey LC, Bories E, Pesenti C, Monges G, Delpero JR. Endoscopic ultrasound elastography: the first step towards virtual biopsy? Preliminary results in 49 patients. *Endoscopy* 2006; 38: 344-8.
29. Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Dominguez-Muñoz JE. Endoscopic Ultrasound Elastography in the Diagnosis of Pancreatic Solid Masses: Towards the Virtual Biopsy. *Gastroenterology* 2008 (Abstract)
30. Hocke M, Schulze E, Gottschalk P, Topalidis T, Dietrich CF. Contrast-enhanced endoscopic ultrasound in discrimination between focal pancreatitis and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol* 2006; 25: 363-72.
31. Wiersema MJ, Wiersema LM. Endosonography-guided celiac plexus neurolysis. *Gastrointest Endosc* 1996; 44: 656-662
32. Collins D, Penman I, Mishra G, Draganov P. EUS-guided celiac block neurolysis. *Endoscopy* 2006; 38: 935-9.
33. Lopes CV, Pesenti C, Bories E, Caillol F, Giovannini M. Endoscopic ultrasound guided endoscopic transmural drainage of pancreatic pseudocyst and abscesses. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 524-9.
34. Varadajulu S, Wilcox CM, Tamhane A, Eloubeidi MA, Blakeley J, Canon CL. Role of EUS in drainage of peripancreatic fluid collections not

amenable for endoscopic transmural drainage. *Gastrointest Endosc* 2007; 66: 1107-19.

Criterios ecoendoscópicos de pancreatitis crónica, definidos por Wiersema et al (15)

Criterios parenquimatosos	Criterios ductales
<ul style="list-style-type: none"><li>- Lobularidad</li><li>- Puntos hiperecogénicos</li><li>- Bandas hiperecogénicas</li><li>- Calcificaciones intraparenquimatosas</li><li>- Pseudoquistes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Irregularidad</li><li>- Dilatación</li><li>- Pared hiperecogénica</li><li>- Calcificaciones intraductales</li><li>- Dilatación colaterales</li></ul>

Imagen ecoendoscópica en relación con litiasis a nivel de vía biliar principal (con diámetro mayor de 7,5 mm)



Hallazgos ecoendoscópicos en relación con pancreatitis crónica, identificándose la presencia de bandas hiperecogénicas, con algunos puntos hiperecogénicos, adoptando el parénquima pancreático un patrón lobular

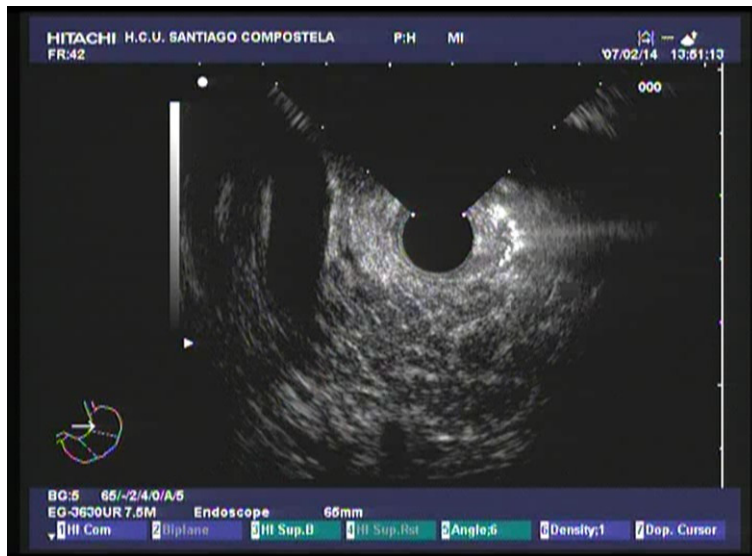
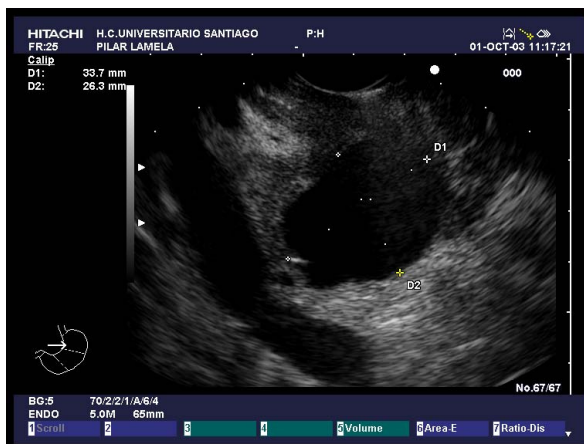
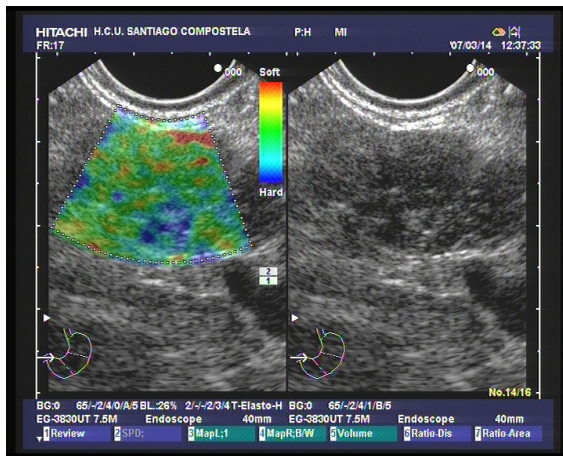


Imagen de pseudoquiste pancreático (se aprecia lesión quística con ausencia de pared definida, de contenido anecoico), en contexto de paciente con pancreatitis crónica



Estudio elastográfico correspondiente a un área inflamatoria en paciente con pancreatitis crónica, mostrando un patrón heterogéneo verde, útil en el diagnóstico diferencial con tumores malignos pancreáticos



Estudio citológico de una lesión inflamatoria en paciente con pancreatitis crónica severa, mostrando un componente significativo de fibrosis y desestructuración del tejido pancreático, con pérdida de acinos.

