

Enfoque de observación y espera (*watch and wait*) para quistes hidatídicos hepáticos inactivos

Pedro Pablo Pinto G.^{1,a}

Watch and wait approach for inactive hepatic hydatid cysts

The watch and wait (WW) approach consists of regular ultrasound follow-up without interventions on the cyst, in the absence of reactivation or complications. In most centers with a high number of patients treated, this approach is currently the approach of choice for uncomplicated inactive CE4 and CE5 cysts. The approach of placing Cystic Echinococcosis (CE) in a specific stage of the ultrasonographic (US) classification, a position defended by the WHO-IWGE experts, aims to optimize the treatment of patients with cystic echinococcosis, avoiding overtreatment, its impact on daily life and associated costs¹. In this context, the watch-and-wait approach, for asymptomatic and uncomplicated CE4 and CE5 cysts, is safe and supported by increasing evidence. However, the watch-and-wait approach for asymptomatic and uncomplicated inactive EC cysts is still poorly adopted and therefore inadequate treatment of inactive cysts continues to occur, which exposes patients to unnecessary risks derived from overtreatment and high costs to the public health system. For this reason was mentioned above that it is important to bring this behavior to the table, since in our country it is little known and, if put into practice, it would avoid at least 15-20% of unnecessary surgeries.

Key words: cystic echinococcosis; CE4 and CE5 stages; inactive stages; untreated; watch and wait.

Resumen

El enfoque de observar y esperar (WW), consiste en un seguimiento ecográfico regular sin intervenciones sobre el quiste, en ausencia de reactivación o complicaciones. En la mayoría de los centros con alto número de pacientes tratados, este abordaje es, actualmente, el de elección para los quistes CE4 y CE5 inactivos no complicados. El enfoque de ubicar la Equinococosis Quística (EC) en una etapa específica de la clasificación ultrasonográfica (US), postura defendida por los expertos de la OMS-IWGE, tiene como objetivo optimizar el tratamiento de los pacientes con equinococosis quística, evitando el sobretratamiento, su impacto en la vida diaria y los costos asociados¹. En este contexto, el enfoque de observación y espera, para los quistes CE4 y CE5 asintomáticos y sin complicaciones, es seguro y está respaldado por una evidencia cada vez mayor. Sin embargo, este enfoque todavía está poco adoptado y por lo tanto, el inadecuado tratamiento de los quistes inactivos sigue ocurriendo, lo que expone a los pacientes a riesgos innecesarios derivados del sobretratamiento y a altos costos al sistema público de salud. Es por lo mencionado anteriormente, que es importante poner en el tapete esta conducta, ya que en nuestro país es poco conocida y que, de ponerse en práctica, evitaría a lo menos un 15-20% de cirugías innecesarias.

Palabras clave: equinococosis quística; estadios CE4 y CE5; estadios inactivos; sin tratamiento; observar y esperar.

¹Hospital Hospital Regional de Coyhaique. Coyhaique, Chile.
^aORCID <https://orcid.org/0009-0000-3900-1316>

Recibido el 2023-09-30 y
aceptado para publicación el
2023-12-03.

Correspondencia a:

Dr. Pedro Pablo Pinto G.
pedropablopatricio@gmail.com

E-ISSN 2452-4549



Introducción

La equinococosis quística (EC), causada por la tenia zoonótica *Echinococcus granulosus*, se encuentra entre las enfermedades parasitarias más desatendidas y constituye un grave problema de

salud pública en muchas regiones del mundo². El hígado es la localización más frecuente de los quistes del equinococo (70% de los casos), con una presentación clínica muy variable, que va desde manifestaciones asintomáticas hasta potencialmente mortales^{3,4}. El manejo actual de la EC se basa en

calidad de evidencia III (sustentada en opiniones de autoridades respetadas, en la experiencia clínica, estudios descriptivos o en informes de comités) con una fuerza de recomendación nivel B-D (evidencia moderada a deficiente para respaldar la recomendación). Esta situación se debe a la falta de estudios longitudinales controlados, lo que se debe en parte a la cronicidad de la enfermedad, que requiere años de seguimiento para evaluar la efectividad de una intervención y al número, relativamente, bajo de pacientes que se presentan con condiciones clínicamente homogéneas.

La clasificación y el manejo clínico de la EC se ha abordado, recientemente, de una manera más armónica¹. El diagnóstico se basa, principalmente, en métodos de imagen y serología, teniendo esta última un papel complementario¹. La ultrasonografía (US) es el pilar del diagnóstico de la EC abdominal⁵. La clasificación del Grupo de Trabajo Informal de la OMS sobre la equinocosis (WHO-IWGE), introducida en 2003, describe 5 estadios de EC basados en las características ultrasonográficas (Figura 1): CE1 y CE2 son quistes activos, CE3 son de transición y CE4 y CE5 son quistes inactivos⁶. Las observaciones sobre la respuesta a la terapia no quirúrgica y los perfiles metabólicos mediante espectroscopia de resonancia magnética,

han demostrado que esta clasificación refleja en gran medida la actividad biológica y metabólica de los quistes^{7,8}.

La clasificación ecotomográfica de la OMS todavía no es utilizada, universalmente, por investigadores de todo el mundo⁹. El uso de múltiples clasificaciones, o su ausencia, socava la capacidad de los expertos en EC para comunicarse de manera efectiva entre sí, puesto que, carecen de la certeza de que las terapias realizadas se refieren a la misma etapa de la enfermedad.

La estadificación de los quistes y la experiencia acumulada en varios centros de referencia, permiten una asignación más racional de los quistes no complicados a los diferentes tratamientos disponibles (cirugía, terapia médica, intervenciones percutáneas o el enfoque de observar y esperar)¹.

El enfoque de observar y esperar (WW) consiste en un seguimiento ecográfico regular sin intervenciones sobre el quiste en ausencia de reactivación o complicaciones. En la mayoría de los centros con alto número de pacientes tratados, este abordaje es, actualmente, el de elección para los quistes CE4 y CE5 inactivos no complicados^{1,6,10-12}.

A continuación, se analizan las bases epidemiológicas y clínicas en las cuales se basa dicho enfoque terapéutico.

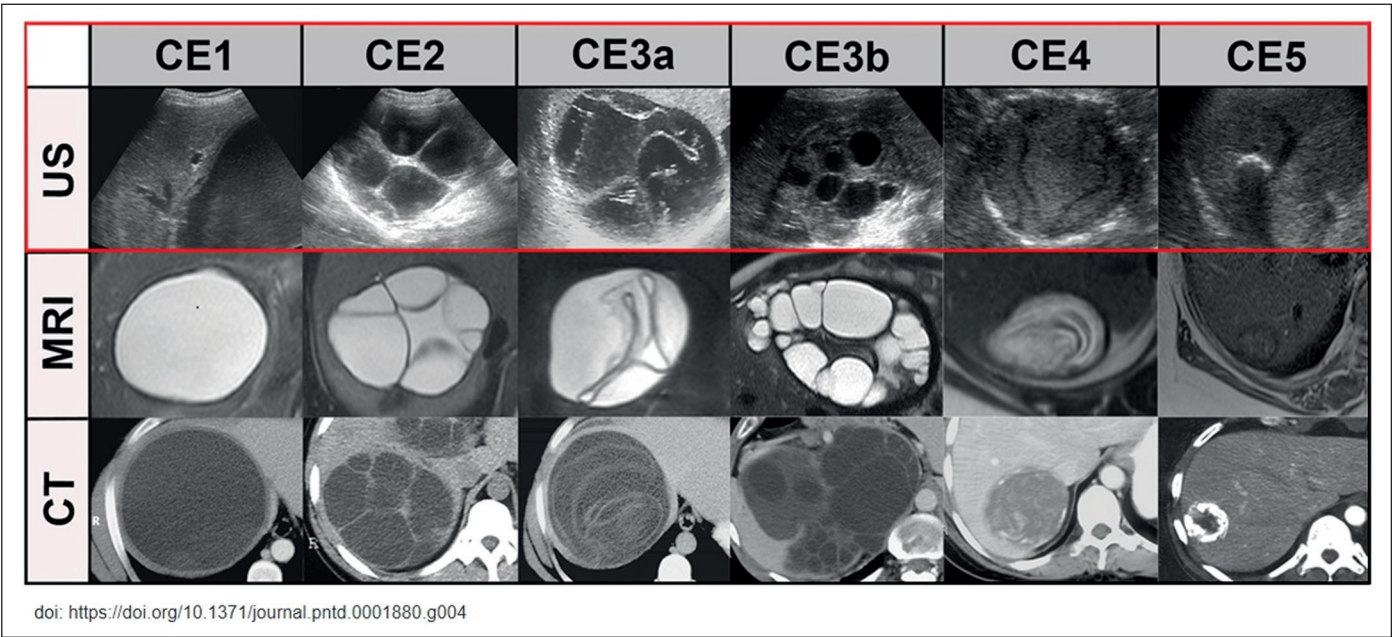


Figura 1. Clasificación del Grupo de Trabajo Informal de la OMS sobre la equinocosis (WHO- IWGE).

Estudios sobre la inactivación espontánea de quistes hidatídicos hepáticos

Cuatro estudios publicados en la última década, reportaron los resultados del seguimiento en el tiempo de los quistes EC no tratados, a partir de la observación de cohortes tamizadas de individuos que no fueron tratados, ya sea por elección de los individuos (no se percibió necesidad de tratamiento por tener la condición de ser asintomáticos)¹³⁻¹⁵ o según el protocolo del programa de control¹⁶. Tres de estos estudios¹³⁻¹⁵, analizaron, retrospectivamente, los datos disponibles de la realización de ecografías periódicas a pastores trashumantes en Turkana (Kenia), seguidos durante 30 años en el programa de control de la equinococosis quística lanzado en 1983, por el Ministerio de Salud y Agricultura de Kenia, *AMREF Health Africa* y otras organizaciones no gubernamentales locales. Durante este período, los individuos fueron evaluados de manera intermitente, pero generalmente en el mismo lugar y época del año¹⁴. En el análisis del antes y después de los datos de los mismos individuos (257 individuos con 360 quistes) seguidos a lo largo del tiempo (al menos dos veces y con al menos 2 años de diferencia) en el programa de control de Turkana y en una encuesta de detección de ultrasonido basada en la comunidad de Bereber, (habitantes de Atlas Medio, Marruecos), los autores demostraron que en la mayoría de las observaciones (99,2%), el quiste permaneció en el mismo estadio (87,3%) o progresó a lo largo de su evolución, de CE1 a CE2-CE3a-CE3b para finalizar en las etapas CE4-CE5 (11,9%) La regresión, es decir, la reactivación de CE4 a CE3b solo ocurrió en el 6% de los quistes CE4¹⁵.

Observaciones similares se observaron en la provincia de Río Negro de Argentina, donde se realizaron ecografías periódicas en escolares desde 1984, en el contexto del Programa de Control de Hidatidosis, iniciado en 1980 y que continúa en la actualidad¹⁶⁻¹⁸. En este programa, se aplica un algoritmo de manejo clínico avalado por el Ministerio de Salud Provincial, asignando un enfoque de observar

y esperar a los quistes CE1 de menos de 3 cm y a los quistes CE4-5¹⁶. Al revisar los datos de 16 niños solamente observados, examinados con 10 años de diferencia, Larrieu¹⁶ y col, reportaron que al inicio 14 (87,6%) casos eran CE1-CE3a y dos (12,6%) CE4-CE5, mientras que 10 años después los quistes de CE eran CE1-CE3a en tres casos (18,8%), CE4-5 en ocho casos (50,1%). En cuatro casos (25%) se observó una involución total, mientras que uno (6,3%) fue tratado quirúrgicamente.

Si bien se sabe que los resultados obtenidos por el análisis retrospectivo de los datos recopilados durante las actividades de los programas de control, se ven afectados por datos incompletos, incluida la falta de información sobre aquellos que se perdieron durante el seguimiento, y por la irregularidad de las observaciones a lo largo del tiempo. En general, estos datos respaldan que la gran mayoría de los quistes de CE mantienen el mismo estadio y/o evolucionan a lo largo de su trayectoria hacia su inactivación (CE4-CE5).

El enfoque de observar y esperar en la práctica clínica (Tabla 1)

Cuatro series de casos¹⁹⁻²², informaron los resultados del enfoque de observar y esperar aplicado a quistes de CE hepáticos inactivos no complicados. Lissandrin y col¹⁹, amplió la cohorte descrita por Piccoli y col²⁰, para incluir 53 pacientes con 66 quistes CE4 (n:41) y CE5 (n:25) no complicados sin antecedentes de tratamiento previo y seguidos con ecografía durante un mínimo de 24 meses [mediana de 52 meses; rango intercuartílico (RIC) 36,6]. Observaron que el 98,5% de los quistes permanecieron inactivos en el tiempo y solo en un paciente (1,9% de los pacientes) y un quiste (1,5% de los quistes) se produjo una reactivación a CE3b, sin observarse complicaciones.

En la serie de casos publicada por Stojkovic y col²¹, los autores evaluaron la diferencia en la reactivación a lo largo del tiempo entre los quistes

Tabla 1. Enfoque de observar y esperar en la práctica clínica

Autores	n pacientes	n quistes C4/C5/total	Mediana seguimiento Meses	Sin cambios n (%)	Reactivación n (%)
Lissandrin y col. ¹⁹	53	41/25/66	52	65 (95,8%)	1 (1,5%)
Piccoli y col. ²⁰	38	26/21/47	52	37 (97,4%)	1 (2,6%)
Stojkovic y col. ²¹	30	SD/SD/46	64,8	46 (100%)	0 (0,0%)

inactivos que se inactivaron espontáneamente y los que se inactivaron como consecuencia del tratamiento médico en las etapas activas (CE1–2–3b) o de transición (CE3a), basándose en observaciones anteriores, de que los primeros, rara vez se reactivaban, mientras que en los últimos la reactivación era común, siempre que el seguimiento fuera lo suficientemente largo^{21,22}. El seguimiento medio fue de 64,8 meses para el grupo no tratado y de 87,6 meses para el grupo previamente tratado con benzimidazoles. Entre los 30 pacientes (46 quistes) en el grupo no tratado, no se observó reactivación y ninguna complicación, mientras que en los 15 pacientes previamente tratados, ocho de los 17 (47%) quistes se reactivaron dentro de los 18 meses²¹. Aunque la naturaleza retrospectiva y las pérdidas durante el seguimiento, que oscilaron entre el 15%²¹ y el 70%^{19,20}, revelan limitaciones de estos estudios, en conjunto, sus resultados muestran la estabilidad constante de

los quistes inactivados de forma natural, en contraste con los que alcanzaron la inactividad a través del tratamiento. Estos resultados respaldan la seguridad del enfoque de vigilancia y espera para todos los quistes inactivos, ahorrando tratamiento a una proporción sustancial de pacientes asintomáticos que llegan a atención médica. El tratamiento continuo con albendazol para prevenir la reactivación de quistes inactivos tampoco está justificado, ya que actualmente no hay ningún marcador disponible que prediga qué quiste individual se reactivará y cuándo, y esto implicaría sobretratar a una gran proporción de pacientes, con los consiguientes riesgos de efectos secundarios, limitaciones en la vida de los pacientes y los costos. Esta línea de conducta también está respaldada por las observaciones obtenidas de las actividades del programa de control de Turkana y los resultados experimentales sobre el objetivo real de los fármacos benzimidazol en el quiste CE^{15,23,24}.

Bibliografía

- Brunetti E, Kern P, Vuitton DA Expert consensus for the diagnosis and treatment of cystic and alveolar echinococcosis in humans. *Acta Trop*. 2010;114:1-16. DOI: 10.1016/j.actatropica.2009.11.001.
- Brunetti E, White AC Jr. Cestode infestations: hydatid disease and cysticercosis. *Infect Dis Clin North Am*. 2012;26:421-5. DOI: 10.1016/j.idc.2012.02.001.
- McManus DP, Zhang W, Li J, Bartley PB. Echinococcosis. *Lancet* 2003;362:1295-4. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)14573-4.
- Craig PS, McManus DP, Lightowler MW, Chabalgoity JA, Garcia HH, Gavidia CM, et al. Prevention and control of cystic echinococcosis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7:385-4. DOI: 10.1016/S1473-3099(07)70134-2.
- Stojkovic M, Rosenberger K, Kauczor HU, Junghanss T, Hosch W. Diagnosing and staging of cystic echinococcosis: ¿how do CT and MRI perform in comparison to ultrasound? *PLoS Negl Trop Dis*. 2012;6: e1880. DOI: 10.1371/journal.pntd.0001880.
- WHO-IWGE: International classification of ultrasound images in cystic echinococcosis for application in clinical and field epidemiological settings. *Acta Trop*. 2003;85:253-1. DOI: 10.1016/S0001-706X(02)00223-1.
- Hosch W, Junghanss T, Stojkovic M, Brunetti E, Heye T, Kauffmann GW, et al. Metabolic viability assessment of cystic echinococcosis Using high-field ¹H MRS of cyst contents. *NMR Biomed* 2008;21:734-4. DOI: 10.1002/nbm.1252.
- Golemanov B, Grigorov N, Mitova R, Genov J, Vuchev D, Tamarozzi F, et al. Efficacy and safety of PAIR for cystic echinococcosis: experience on a large series of patients from Bulgaria. *Am J Trop Med Hyg*. 2011;84:48-1. DOI: 10.4269/ajtmh.2011.10-0312
- Tamarozzi F, Nicoletti GJ, Neumayr A, Brunetti E. Acceptance of standardized ultrasound classification, use of albendazole, and long-term follow-up in clinical management of cystic echinococcosis: a systematic review. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:425-1. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000093.
- Piccoli L, Meroni V, Genco F, Tamarozzi F, Tinelli C, Filice C, et al. Serum cytokine profile by ELISA in patients with echinococcal cysts of the liver: a stage-specific approach to assess their biological activity. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:483935. DOI: 10.1155/2012/483935.
- Moro PL, Gilman RH, Verastegui M, Bern C, Silva B, Bonilla JJ. Human hydatidosis in the central Andes of Perú: evolution of the disease over 3 years. *Clin Infect Dis*. 1999;29:807-2. DOI: 10.1086/520440.
- Frider B, Larrieu E, Odriozola M. Long-term outcome of asymptomatic liver hydatidosis. *J Hepatol*. 1999;30:228-1. DOI: 10.1016/S0168-8278(99)80066-x.
- Solomon N, Zeyhle E, Subramanian K, Fields PJ, Roming T, Kern P, et al. Cystic echinococcosis in Turkana, Kenya: 30 years of imaging in an endemic region. *Acta Trop*. 2018;178:182-9. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.11.006.
- Solomon N, Zeyhle E, Carter J, Wachira J, Mengiste A, Roming T, et al. Cystic echinococcosis in Turkana, Kenya: the role of cross-sectional screening surveys in assessing the prevalence of human infection. *Am J Trop Med Hyg*. 2017; 97:587-5. DOI: 10.4269/ajtmh.16-0643.
- Solomon N, Kachani M, Zeyhle E, Macpherson CNL. The natural history of cystic echinococcosis in untreated and albendazole-treated patients. *Acta Trop*. 2017; 171:52-7. DOI: 10.1016/j.actatropica.2017.03.018.
- Larrieu E, Del Carpio M, Mercapide CH, Salviti JC, Sustercic J, Moguilensky J, et al. Programme for ultrasound diagnoses and treatment with albendazole of cystic echinococcosis in asymptomatic carriers: 10 years of follow-up of cases. *Acta Trop*. 2011;117:1-5. DOI: 10.1016/j.actatropica.2010.08.006.

17. Frider B, Larrieu E, Vargas F, Odiozzola M, Lester R. An echographic, serologic and radiologic register of human hydatidosis. Contributions to a control program. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1985;15:199-1.
18. Lightowlers MW, Gasser RB, Hemphill A, Roming T, Tamarozzi F, Deplazes P, et al. Advances in the treatment, diagnosis, control and scientific understanding of taeniid cestode parasite infections over the past 50 years. *Int J Parasitol* 2021; 51:1167-2. DOI.org/10.1016/j.ijpara.2021.10.003.
19. Lissandrin R, Tamarozzi F, Mariconti M, Manciuilli T, Brunetti E, Vola A. Watch and wait approach for inactive echinococcal cyst of the liver: an update. *Am J Trop Med Hyg*. 2018; 99:375-9. DOI: 10.4269/ajtmh.18-0164.
20. Piccoli L, Tamarozzi F, Cattaneo F, Mariconti M, Filice C, Bruno A, et al. Long-term sonographic and serological follow-up of inactive echinococcal cysts of the liver: hints for a «watch-and-wait» approach. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3057. DOI: 10.1371/journal.pntd.0003057.
21. Stojkovic M, Rosenberger KD, Steudle F, Junghans T. Watch and wait management of inactive cystic echinococcosis: does the path to Inactivity matter: analysis of a prospective patient cohort. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10: e0005243. DOI: 10.1371/journal.pntd.0005243
22. Rinaldi F, De Silvestri A, Tamarozzi F, Cattaneo F, Lissandrin R, Brunetti E. Medical treatment versus «Watch and Wait» in the clinical management of CE3b echinococcal cysts of the liver. *BMC Infect Dis*. 2014;14:492. DOI: 10.1186/1471-2334-14-492.
23. Brehm K, Koziol U. On the importance of targeting parasite stem cells in antiechinococcosis drug development. *Parasite* 2014;21:72. DOI: 10.1051/parasite/2014070.
24. Brehm K, Kronthaler K, Jura H, Frosch M. Cloning and characterization of beta-tubulin genes from *Echinococcus multilocularis*. *Mol Biochem Parasitol*. 2000;107:297-2. DOI: 10.1016/S0166-6851(00)00178-x.
25. Rossi P, Tamarozzi F, Galati F, Akhan O, Cretu CH, Vutova K, et al. The European Register of Cystic Echinococcosis, ERCE: state-of-the-art five years after its launch. *Parasit Vectors* 2020;13:236. DOI: 10.1186/s13071-020-04101-6.
26. Mirabile E, Solomon N, Fields PJ, Macpherson CNL. Progress towards international adoption of the World Health Organization ultrasound classification of cystic echinococcosis. *Acta Trop*. 2019;189:6-9. DOI: 10.1016/j.actatropica.2018.09.024.