

Genotipos de *Echinococcus granulosus* en hidatidosis humana alrededor del mundo. Revisión sistemática

Echinococcus granulosus genotypes verified in human hydatid disease around the world. Systematic review

Carlos Manterola^{1,2,3}, Claudio Rojas^{3,4}, Armando Totomoch-Serra³, Nayely García-Méndez³ y Ángela L. Riffo-Campos³

¹Departamento de Cirugía, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

²Centro de Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ), Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

³Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad de La Frontera. Temuco, Chile.

⁴Instituto de Salud Pública, Universidad Austral de Chile. Valdivia, Chile.

Carlos Manterola y Claudio Rojas son primeros autores.

Parcialmente financiado por el proyecto DI19-0030, Dirección de Investigación, Universidad de La Frontera.

Conflictos de interés: Ninguno.

PROSPERO ID: CRD42018099827

Recibido: 3 de diciembre de 2019 / Aceptado: 27 de agosto de 2020

Resumen

Introducción: La evidencia sobre las características genotípicas de la infección por *Echinococcus granulosus* en humanos es escasa. **Objetivo:** Desarrollar un resumen de la evidencia disponible respecto a genotipos de *E. granulosus* verificados en hidatidosis humana en el mundo. **Material y Métodos:** Revisión sistemática. Se incluyeron artículos relacionados con genotipos de *E. granulosus*, en humanos, sin restricción de lenguaje ni método de secuenciación; publicados entre 1990-2019. Se realizó una búsqueda sistemática en WoS, EMBASE, MEDLINE, SCOPUS, Trip Database, BIREME, SciELO, LILACS, IBECs y OPS-OMS. Las variables en estudio fueron: año de publicación, país de origen, número de muestras, órganos parasitados, marcador molecular utilizado y genotipo identificado. Se aplicó estadística descriptiva. **Resultados:** Se identificaron 701 artículos relacionados; 62 cumplieron los criterios de selección, representando 1.511 muestras. La evidencia existente fue publicada entre 1994 y 2019 y proviene principalmente de Irán (45,2%). El método de secuenciación más utilizado fue amplificación por reacción de polimerasa en cadena más secuenciación tipo Sanger con genotipificación del gen *cox1* (79,0%). Los genotipos identificados con mayor frecuencia fueron G1 (49,1%) y el complejo G1/G3 (32,2%). **Conclusión:** Las publicaciones relacionadas con genotipos de *E. granulosus* en humanos son escasas y heterogéneas. *Eg* G1 representa la mayor parte de la carga global mundial.

Palabras clave: *Echinococcus granulosus*; echinococcosis; genotipos; haplotipos; epidemiología molecular.

Abstract

Background: The evidence regarding genotypic characteristics of *Echinococcus granulosus* infection in humans worldwide is scarce. **Aim:** To develop a synthesis of the available evidence regarding genotypes of *E. granulosus* verified in humans worldwide. **Methods:** Systematic review. Articles related with genotypes of *E. granulosus*, in humans, without language neither genotyped method restriction, published between 1990-2019 were included. A systematic in WoS, EMBASE, MEDLINE, SCOPUS, Trip Database, BIREME, SciELO, LILACS, IBECs, and PAHO-WHO was carried out. In study variables were year of publication, country, number of samples, host and parasite organs, genotype identified, molecular marker and genes. Descriptive statistics were applied. **Results:** 701 related articles were identified; 62 fulfilled selection criteria, representing 1,511 samples. The existing evidence was published between 1994 and 2019; and mainly comes from Iran (45.2%). The most commonly used sequencing method was PCR amplification and Sanger type sequencing with partial or total genotyping of the *cox1* gene. Genotyped method most frequently used was *cox1* (79.0%). Genotypes most frequently identified were G1 and G1/G3 complex (49.1% and 32.2%). **Conclusions:** Publications related to genotypes of *Eg* in humans are scarce, heterogeneous, and presenting differing results. *Eg* G1/G3 accounts for most of the global burden worldwide.

Keyword: *Echinococcus granulosus*; echinococcosis; genotype; haplotypes; molecular epidemiology.

Correspondencia a:

Carlos Manterola Delgado
carlos.manterola@ufrontera.cl

Claudio Rojas Pincheira
crojas.vet@gmail.com

Introducción

La hidatidosis o equinococosis quística es una zoonosis parasitaria que afecta, tanto a humanos como a otros mamíferos; los que se ven parasitados por la etapa larval del *Echinococcus granulosus*¹.

Esta enfermedad que se asocia con la pobreza y malas prácticas de higiene se ha descrito especialmente en comunidades ganaderas; sin embargo, los procesos migratorios han permitido que poblaciones expuestas e infectadas se diagnostiquen incluso en áreas geográficas en las que tradicionalmente no existe o no se reporta. Es una afección prevenible con medidas educativas, pero a pesar de ello, la OMS la considera como una de las 17 denominadas “enfermedades desatendidas”^{1,2}.

Esta zoonosis se distribuye en todo el mundo y es endémica o hiperendémica en algunos países de Asia, América del Sur, Europa del este, y norte de África; y es responsable de la pérdida de alrededor de 3,6 millones de años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) a nivel mundial por la infección de seres humanos^{3,4}.

En un intento por estudiar el componente genético de *E. granulosus*, se han analizado genes mitocondriales (*cox1*, *nad1* principalmente) con mayor presencia de polimorfismos, identificando de este modo, grupos de genotipos y algunos haplotipos de *E. granulosus*⁵. Es así como mediante técnicas de biología molecular basadas en la reacción de polimerasa en cadena (RPC) y análisis de secuencias de ADN, se ha podido caracterizar el complejo de genotipos de este cestodo, denominado *E. granulosus sensu lato*, el que, para su estudio y clasificación genética, se encuentra compuesto por *E. granulosus sensu stricto* (G1, G2, y G3), *E. equinus* (G4), *E. ortleppi* (G5) y *E. canadensis* (G6, G7, G8, G9 y G10). Estos grupos presentan variaciones fenotípicas, especificidad por el hospedero intermedio, diferencias en su patogenicidad, antigenicidad, etc.^{5,6}. También se han subagrupado como complejo G1/G3, G4, G5, complejo G6/G7, G8, G9 y G10.

El objetivo de este estudio fue desarrollar un resumen de la evidencia disponible respecto a los genotipos de *E. granulosus* verificados en hidatidosis humana en todo el mundo.

Metodología

Este estudio fue escrito siguiendo la guía PRISMA⁷, y está registrado como protocolo en PROSPERO (ID: CRD42018099827).

Diseño

Revisión sistemática (RS).

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron artículos relacionados con genotipos de *E. granulosus*, en humanos, sin lenguaje ni restricción del

método genotipado, publicados entre 1990 y 2019. Se excluyeron artículos de revisión, cartas al editor, registros de hidatidosis con ambigüedades en la información de los genotipos; y estudios donde se incluyó equinococosis alveolar o multilocular.

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura relacionada en las siguientes fuentes: WoS, EMBASE, MEDLINE, SCOPUS, Trip Database, BIREME-BVS, SciELO, LILACS, IBECS, y OPS-OMS. Además, se realizó una búsqueda de referencias cruzadas de forma manual.

Búsqueda de la información

La búsqueda se centró en el período 1990-2019. Se utilizaron los términos MeSH y palabras libres: “*Echinococcus*”, “*Echinococcus granulosus*”, “*Echinococcus granulosus sensu lato*”, “equinococosis”, “quiste hidatídico”, “hidatidosis”, “genotipo”, “cepa”, “especie”, “secuencia”, “marcador molecular” y “gen”. Además, se usaron operadores booleanos AND y OR. El reclutamiento de artículos se cerró el 30 de noviembre de 2019. Las búsquedas se adaptaron a cada base de datos e idioma correspondiente. La estrategia de búsqueda para cada fuente de información se resume en la Tabla 1.

Selección de los estudios

La evaluación de elegibilidad de los artículos primarios fue ejecutada por dos grupos de dos revisores cada cual (CM-CR y AT-NG), los que actuaron de forma independiente y enmascarada. Los desacuerdos entre los grupos de revisores se resolvieron por consenso.

Proceso de recopilación de datos

Para la extracción de datos, se creó una hoja Excel (Mac Excel, versión 15.24; 2016 Microsoft Corporation®). Dos autores extrajeron los datos de los estudios incluidos (CM y CR); y otros dos, verificaron los datos extraídos (NG y AT). Los desacuerdos se resolvieron por consenso entre los revisores.

Variables en estudio

Características de los participantes de los estudios (año de publicación, país, región, número de muestras, hospedero, órgano de origen de las muestras y tipo de diseño del estudio primario); el tipo de intervención (técnica de biología molecular y genes utilizados); medida de resultado (genotipo identificado).

Extracción de datos y variables en estudio

Se extrajo información de cada estudio incluido, independientemente de que estos fueran de muestras humanas exclusivas, o incluyeran humanos y otros hospederos (en estos casos, se analizaron sólo los datos de las muestras humanas).

Riesgo de sesgo en los estudios individuales

Los posibles estudios faltantes se capturaron mediante la búsqueda de referencias cruzadas. Respecto de la validez interna de los estudios primarios, no se evaluaron posibles sesgos, puesto que todos ellos son series de casos.

Medidas de resumen

Se utilizaron estadísticas descriptivas (porcentajes y cálculo de promedios).

Síntesis de los resultados

Los documentos identificados en cada fuente de información se filtraron por duplicación entre bases. Luego, los títulos y resúmenes se examinaron aplicando criterios de selección. Finalmente, se realizó un análisis en profundidad de cada uno de los artículos primarios seleccionados, aplicando guías de lectura crítica. Esto permitió organizar la síntesis de la información.

Análisis adicionales

No se realizaron.

Ética

Los autores y centros de los estudios primarios utilizados fueron enmascarados.

Resultados

De la búsqueda en las mencionadas fuentes de información, se recuperaron 701 registros (Tabla 1), a los que se adicionaron 35 obtenidos a partir de la búsqueda de referencias cruzadas. En esta misma etapa, se verificó que 153 eran artículos duplicados entre las diferentes bases de datos consultadas. A continuación, se procedió al análisis de títulos y resúmenes, lo que permitió eliminar 362 registros por no cumplir criterios de inclusión y exclusión. Luego, se procedió al análisis en profundidad de los 221 estudios seleccionados; y a la lectura detallada de éstos, lo que permitió excluir 159 artículos, para quedar finalmente con 62 estudios que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión^{6,8-68}, los que corresponden al material de análisis de este estudio (Figura 1); y que representan un total de 1.511 muestras. Todos los estudios finalmente seleccionados son series de casos.

Sólo en 51 artículos primarios (82,2%), se describen los órganos afectados a partir de los cuales se obtuvieron las muestras (n = 1.138); en los otros 11 artículos (373 muestras), no se reporta el origen anatómico de ellas. Las muestras provenían de hígado (n = 802; 53,1%); pulmones (n = 285; 18,9%); y de otros órganos (n = 51; 3,3%), entre los que destacan bazo, páncreas, riñones y peritoneo. Sin embargo, la información que relaciona órgano con genotipo sólo la entregan 10 artículos (16,1%), que representan

Tabla 1. Estrategias de búsqueda utilizadas en las fuentes de información utilizadas y resultados obtenidos (n: 701)

Fuentes de información	Estrategias de búsqueda
WoS (n = 90)	TI:(Echinococcus* OR <i>Echinococcus granulosus</i> *) AND (Genotype* OR Haplotypes* OR Molecular Epidemiology*)
EMBASE (n = 61)	(echinococcus:ti OR 'echinococcus granulosus':ti) AND (genotype:ti OR haplotype:ti OR 'molecular epidemiology':ti)
MEDLINE (n = 288)	(("Echinococcus"[MeSH] OR " <i>Echinococcus granulosus</i> "[MeSH]) AND ("Genotype"[MeSH] OR "Haplotypes"[MeSH] OR "Molecular Epidemiology"[MeSH]))
SCOPUS (n = 83)	TITLE(("Echinococcus" OR " <i>Echinococcus granulosus</i> ") AND (genotype OR haplotype))
Trip Database (n = 89)	("Echinococcus" OR " <i>Echinococcus granulosus</i> ")("Genotype" OR "Haplotypes" OR "Molecular Epidemiology")
BIREME-BVS (n = 48)	(ti:(Echinococcus)) OR (ti:(<i>Echinococcus granulosus</i>)) AND (ti:(Genotype OR Haplotypes OR "Molecular Epidemiology"))
SciELO (n = 12)	(Echinococcus OR " <i>Echinococcus granulosus</i> ") AND (Genotype OR Haplotypes OR "Molecular Epidemiology")
LILACS (n = 11)	(Echinococcus OR " <i>Echinococcus granulosus</i> ") AND (Genotype OR Haplotypes OR "Molecular Epidemiology")
IBECS (n = 5)	Echinoco\$ [Palabras del título] and Genotype [Palabras del título] or Haplotype [Palabras del título]
OPS-OMS (n = 14)	Echinococcus AND Genotype

WoS: Web of Science. EMBASE: Excerpta Medica dataBASE. BIREME: Biblioteca Regional de Medicina (Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud). BVS: Biblioteca Virtual en Salud. IBECS: Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud. OPS-OMS: Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud.

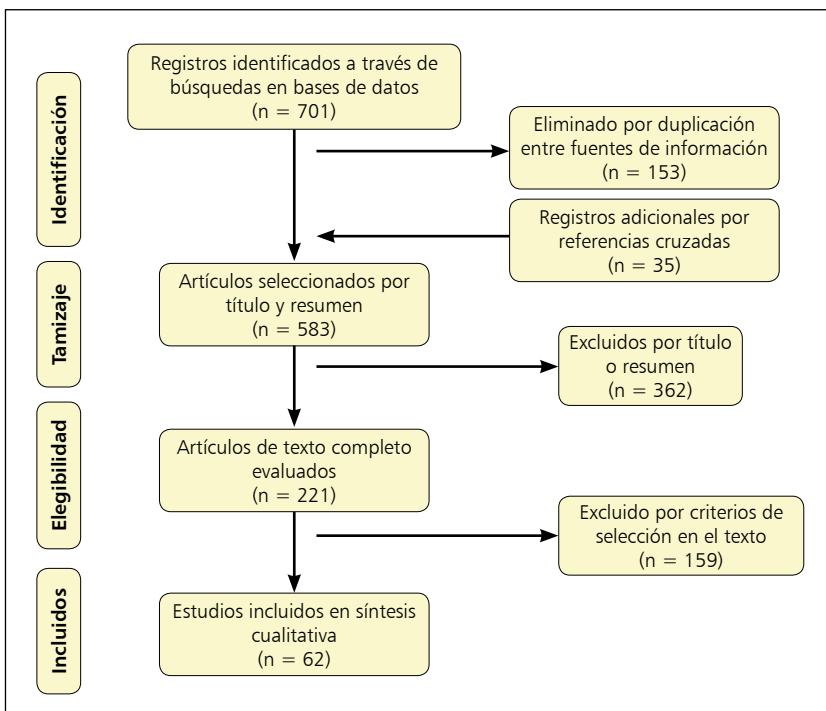


Figura 1. Flujo de los estudios participantes (Moher et al., 2009).

Tabla 2. Relación órgano-genotipo en muestras provenientes de 10 artículos primarios (n: 283)

Autor	n muestras	Hígado (n: 177)	Pulmones (n: 95)	Otros órganos (n: 15)
Debiaggi ¹⁷	21	G1 = 6; G6 = 5; G7 = 1	G1 = 2; G6 = 4	G1 = 1; G6 = 2
Guarnera ²⁶	41	G1 = 15; G2 = 4; G5 = 1; G6 = 9	G1 = 3; G2 = 2; G6 = 5	G1 = 1; G6 = 1
Manterola ³⁹	20	G1 = 19; G6 = 1	---	---
Mohaghegh ⁴³	40	G1 = 10	G1 = 22; G3 = 4; G6 = 1	G1 = 3
Nikmanesh ⁴⁷	39	G1 = 11; G3 = 4	G1 = 15; G3 = 2; G6 = 1	G1 = 6
Nikmanesh ⁴⁸	30	G1 = 10; G3 = 3	G1 = 15; G6 = 1	G1 = 1
Oral Babaoğlu ⁴⁹	20	G1 = 15; G6/7 = 5	---	---
Orsten ⁵⁰	46	G1 = 39; G3 = 7	---	---
Santivañez ⁵⁷	20	G1 = 2	G1 = 17; G6 = 1	
Scott ⁵⁸	10	G9 = 10	---	---
Total	287	G1 = 127; G2 = 4; G3 = 14; G5 = 1; G6 = 15; G6/7 = 5; G7 = 1; G9 = 10	G1 = 74; G2 = 2; G3 = 6; G6 = 13	G1 = 12; G6 = 3

sólo 287 muestras (19,0%). Esta información, se resume en la Tabla 2.

La evidencia existente proviene principalmente de Irán, China, Argentina, Chile, Turquía y Perú con 28, 5, 4, 3, 3 y 3 estudios cada uno, respectivamente (Tablas 3 y 4).

El período con mayor número de artículos relacionados fue 2015-2019 (29/62 estudios; 46,8%) (Tabla 5).

La técnica de secuenciación más utilizada fue Sanger, la cual incluye la amplificación de fragmentos de genes por medio de RPC. En la Tabla 6 se describen los genes

secuenciados con mayor frecuencia en las muestras de los artículos primarios; destacando *cox1* y *nad1* (79,0 y 37,1%, respectivamente).

Los genotipos identificados con mayor frecuencia fueron G1, el complejo G1/G3 y G6 (49,1%; 32,2% y 11,6% de las muestras estudiadas, respectivamente). No obstante, se reportó infección por los demás genotipos con frecuencias menores (< 3,5%); con excepción de G4, G8 y G10; de los cuales no se evidenció infección en los estudios incluidos en esta RS (Tabla 7).

Tabla 3. Resumen de la evidencia disponible

Autor	Año	n muestras	Origen	Protocolos de secuenciación	Genotipos reportados
Aaty ⁸	2012	31	Egipto	<i>rns</i>	G6
Alvarez-Rojas ⁹	2017	13	Chile	<i>cox1</i>	G1, G2, G3
Arbabi ¹⁰	2017	15	Irán	<i>cox1</i> , <i>nad1</i>	G1
Avila ¹¹	2017	5	Argentina	<i>cox1</i>	G1, G5, G6-G7
Borji ¹²	2018	50	Irán	<i>its1</i>	G1/G3
Boufana ¹³	2015	4	Reino Unido	<i>cox1</i>	G1/G3
Boufana ¹⁴	2014	22	Tunisia	<i>cox1</i> , <i>ef1a</i>	G1/G3 y G6
Bowles ¹⁵	1992	4	Varios*	<i>cox1</i>	G1
Casulli ¹⁶	2010	59	Kenia	<i>cox1</i> , <i>nad1</i>	G1 y G6
Daniel Mwambete ¹⁷	2004	23	España	<i>cox1</i> , <i>nad1</i>	G1 y G7
Debiaggi ¹⁷	2017	21	Argentina	<i>cox1</i> , <i>nad1</i>	G1, G6 y G7
De la Rue ¹⁸	2011	6	Brasil	<i>cox1</i> , <i>rns</i>	G1, G3 y G5
Dousti ¹⁹	2013	2	Irán	<i>its1</i>	G1/G3
Erdoğan ²⁰	2017	25	Turquía	<i>cox1</i>	G1
Espinoza ²¹	2014	3	Chile	<i>cox1</i> , <i>nad1</i>	G1 y G1/G3
Farhadi ²²	2015	9	Irán	<i>cox1</i>	G1 y G3
Gholami ²³	2012	30	Irán	<i>its1</i>	G1 y G6/G7

Tabla 3. Resumen de la evidencia disponible (continuación)

Autor	Año	n muestras	Origen	Protocolos de secuenciación	Genotipos reportados
González ²⁴	2002	2	España	<i>cox1, nad1</i>	G1 y G7
Gorgani-Firouzjaee ²⁵	2018	5	Irán	<i>cox1, its1</i>	G1/G3
Guarnera ²⁶	2004	41	Argentina	<i>cox1</i>	G1, G2, G5 y G6
Guo ²⁷	2019	26	China	<i>cox1</i>	G1 y G3
Hajjalilo ²⁸	2012	1	Irán	<i>cox1, nad1</i>	G1
Hammad ²⁹	2018	3	Irak	<i>cox1, rrrS</i>	G1/G3
Han ³⁰	2019	93	China	<i>cox1</i>	G1/G3
Haniloo ³¹	2013	9	Irán	<i>its1</i>	G1/G3
Harandi ³²	2002	36	Irán	<i>its1</i>	G1/G3 y G6
Hasan ³³	2016	4	Irán	<i>its1, rrrS</i>	G1/G3
Jafari ³⁴	2018	50	Irán	<i>cox1, nad1</i>	G1, G3 y G6
Karamian ³⁵	2017	9	Irán	<i>cox1, nad1</i>	G1 y G6
Khademvatan ³⁶	2013	5	Irán	<i>its1</i>	G1
Kia ³⁷	2010	30	Irán	<i>its1</i>	G1
Konyaev ³⁸	2013	3	Rusia	<i>cox1</i>	G1/G3
Manterola ³⁹	2008	20	Chile	<i>cox1</i>	G1/G3 y G6
Marinova ⁴⁰	2017	30	Bulgaria	<i>cox1, nad1, ef1a, hbx2, rrrL, rrrS, actII, atp6</i>	G1-G3
Matini ⁴¹	2018	9	Irán	<i>its1</i>	G1/G3
Matini ⁴²	2019	10	Irán	<i>cox1, nad1</i>	G1 G2 y G3
Mohaghegh ⁴³	2019	40	Irán	<i>cox1</i>	G1, G3 y G6
Moro ⁴⁴	2009	5	Perú	<i>cox1, nad1</i>	G1, G6 y G7
M'rad ⁴⁵	2005	11	Túnez	<i>cox1, its1</i>	G1 y G6
Nakao ⁴⁶	2010	92	China	<i>cox1, ef1a</i>	G1/G3 y G6
Nikmanesh ⁴⁷	2017	39	Irán	<i>cox1, nad1, actII, rrrS, atp6</i>	G1, G3 y G6
Nikmanesh ⁴⁸	2014	30	Irán	<i>cox1, nad1</i>	G1, G3 y G6
Oral Babaoğlu ⁴⁹	2018	20	Turquía	<i>cox1</i>	G1 y G6/G7
Orsten ⁵⁰	2018	46	Turquía	<i>cox1</i>	G1 y G3
Pezeshki ⁵¹	2012	9	Irán	<i>cox1, nad1</i>	G1 y G3
Rosenzvit ⁵²	1999	9	Argentina	<i>cox1, nad1, its1</i>	G1, G2, G6 y G7
Rostami ⁵³	2015	125	Irán	<i>cox1</i>	G1, G2, G3 y G6
Sadjjadi ⁵⁴	2013	16	Irán	<i>cox1</i>	G1 y G6
Salamatin ⁵⁵	2017	3	Polonia	<i>cox1, rrrS</i>	G1 y G7
Sánchez ⁵⁶	2010	14	Perú	<i>cox1</i>	G1
Santivañez ⁵⁷	2008	20	Perú	<i>cox1</i>	G1 y G6
Scott ⁵⁸	1997	10	Polonia	<i>nad1</i>	G9
Shahnazi ⁵⁹	2011	31	Irán	<i>cox1, nad1, its1</i>	G1 y G6
Shamsi ⁶⁰	2015	10	Irán	<i>nad1</i>	G1/G3
Shang ⁶¹	2019	109	China	<i>cox1</i>	G1/G3 y G6/G7
Sharbatkhorji ⁶²	2016	4	Irán	<i>cox1, nad1</i>	G1, G3 y G6
Spotin ⁶³	2016	41	Irán	<i>cox1</i>	G1, G2, G3 y G6
Tashani ⁶⁴	2002	3	Libia	<i>cox1</i>	G1
Vahedi ⁶⁵	2014	55	Irán	<i>its1</i>	G1
Zait ⁶⁶	2016	54	Argelia	<i>cox1, nad1</i>	G1, G3 y G6
Zhang ⁶⁷	1998	3	China	<i>cox1, nad1</i>	G1 y G6
Zhang ⁶⁸	1998	4	Irán	<i>cox1, nad1</i>	G1 y G6
Total		1.511			

*Australia, Tasmania y China.

Tabla 4. Origen de los estudios analizados

Países	n estudios	%
Irán	28	45,2
China	5	8,1
Argentina	4	6,5
Chile	3	4,8
Turquía	3	4,8
Perú	3	4,8
España	2	3,2
Polonia	2	3,2
Túnez	2	3,2
Otros*	10	16,2
Total	62	100

*Argelia, Brasil, Bulgaria, Egipto, Irak, Kenia, Libia, Reino Unido, Rusia, Muestras de varios países; con un estudio cada cual.

Discusión

Existen sólo tres RS en las que se reportan resultados referentes a caracterización genética de echinococosis quística o hidatidosis. En una de ellas se analizan datos de artículos primarios con resultados en diferentes hospederos (humanos y animales, intermediarios y definitivos), como es el caso de Khademvatan (73 estudios, con 340 muestras humanas provenientes sólo de Irán)⁶⁹. Otra, en la que sólo se analizaron estudios con muestras humanas provenientes de Irán (21 estudios, 559 muestras)⁷⁰.

Tabla 5. Distribución de los períodos de tiempo en que se publicaron los estudios analizados

Período	n estudios	%
1990-1994	1	1,66
1995-1999	4	6,4
2000-2004	5	8,1
2005-2009	4	6,4
2010-2014	19	30,6
2015-2019	29	46,8
Total	62	100

Tabla 6. Genes utilizados en la secuenciación de las muestras en los estudios analizados

Genes utilizados*	n estudios	%
cox1	49	79,0
nad1	23	37,1
its1***	15	24,2
rrnS	7	11,2
ef1a**	3	4,8
act11**	2	3,2
atp6	2	3,2
hbx2**	1	1,6
rrnL	1	1,6

*En algunos estudios se utilizaron más de un gen para la realización de la genotipificación. **Genes nucleares (el resto de genes sin marca hacen referencia a genes mitocondriales). *** región interespaciadora

Tabla 7. Genotipos encontrados en las muestras provenientes de los estudios analizados y en los diferentes estudios analizados

Genotipos encontrados*	n de muestras	%	n de estudios*	%
G1	742	49,1	43	69,4
G2	11	0,7	6	9,7
G3	50	3,3	15	24,2
G1/G3	489	32,3	18	29,0
G4	0	0,0	0	0,0
G5	4	0,3	3	4,8
G6	175	11,6	25	40,3
G7	13	0,9	6	9,7
G6/G7	17	1,1	4	6,5
G8	0	0,0	0	0,0
G9	10	0,7	1	1,6
G10	0	0,0	0	0,0
Total	1.511	100		

*En algunos estudios se encontraron más de un genotipo (Ver Tabla 2).

Y un tercero, que reporta los resultados observados en artículos provenientes sólo de Sudamérica con resultados en humanos y animales (18 estudios, 1.534 muestras en total; y un análisis de 877 sólo de humanos provenientes del resto del mundo)⁷¹. Por lo tanto, los aportes de esta RS son: cubrir información de todo el planeta, con un enfoque en hospederos humanos, y además contar con el mayor número de información de genotipificaciones en relación a lo ya conocido.

Respecto de las limitaciones del estudio, podemos señalar que esta RS efectivamente las tiene. Por una parte, destaca la calidad y heterogeneidad de los estudios primarios. Otro de los problemas que detectamos y que dificultó el trabajo, fue el hecho que los autores de una buena parte de los artículos primarios citan un número determinado de muestras con las que comienzan a trabajar; sin embargo, el número real de genotipificaciones finalmente dista (en algunos casos bastante), del número inicial de muestras. Este último punto es un problema complejo, porque a la lectura simple de los artículos primarios pareciera que se contase con un número mayor de muestras secuenciadas, lo que no era efectivo. Por otra parte, todos los estudios primarios corresponden a series de casos, la mayor parte de casuísticas pequeñas, y además utilizando metodologías heterogéneas entre sí.

Por otra parte, el sesgo de publicación podría explicar

algunos de los efectos que observamos. Por ejemplo, el hecho que exista un mayor número de publicaciones provenientes de Irán, no necesariamente significa que esa área sea más endémica que otras. Hay un claro infrareporte de esta situación en otras latitudes asociado a numerosas variables.

En conclusión, estos hallazgos mejoran nuestra comprensión acerca de la diversidad genética de *E. granulosus*. Sin embargo, es necesario implementar estudios exhaustivos para comprender mejor la caracterización morfo-cuantitativa del perfil genómico a través de la aplicación de diferentes enfoques bio-informáticos, de secuenciación de mitogenomas para una mayor resolución de los genotipos y clasificación, e identificación de nuevos candidatos diagnósticos.

A su vez, estos datos aumentan el potencial para identificar vacunas y tratamientos dianas; pueden ayudar en el desarrollo y estandarización de técnicas de biología molecular para la identificación de regiones en el genoma y/o proteínas de utilidad para el diagnóstico selectivo y sensible de la infección por *E. granulosus*. Sin embargo, dado que G1 y el complejo G1/G3 son los más prevalentes en humanos, las iniciativas de control de hidatidosis deben dirigirse especialmente al hospedero definitivo de este ciclo (perros) y a sus hospederos intermediarios (ganado bovino, ovino y caprino).

Referencias bibliográficas

- 1.- Agudelo Higueta N I, Brunetti E, McCloskey C. Cystic echinococcosis. *J Clin Microbiol* 2016; 54 (3): 518-23. doi: 10.1128/JCM.02420-15.
- 2.- da Silva A M. Human echinococcosis: a neglected disease. *Gastroenterol Res Pract*. 2010; 2010. doi: 10.1155/2010/583297.
- 3.- Bhutani N, Kajal P. Hepatic echinococcosis: A review. *Ann Med Surg (Lond)* 2018; 36: 99-105. doi: 10.1016/j.amsu.2018.10.032.
- 4.- Budke C M, Deplazes P, Torgerson P R. Global socioeconomic impact of cystic echinococcosis. *Emerg Infect Dis* 2006; 12 (2): 296-303. doi: 10.3201/eid1202.050499.
- 5.- Manterola C, Otzen T. Molecular epidemiology of cystic echinococcosis: Genotypic characterization in humans and different livestock. *Int J Morphol* 2016; 34(4): 1472-81. doi: 10.4067/S0717-95022016000400048.
- 6.- Daniel Mwambete K, Ponce-Gordo F, Cuesta-Bandera C. Genetic identification and host range of the Spanish strains of *Echinococcus granulosus*. *Acta Trop* 2004; 91 (2): 87-93. doi: 10.1016/j.actatropica.2004.04.001
- 7.- Moher D, Liberati A, Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement. *Ann Intern Med* 2009; 151 (4): 264-9. doi: 10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135.
- 8.- Aaty H E, Abdel-Hameed D M, Alam-Eldin Y H, El-Shennawy S F, Aminou H A, Makled S S, et al. Molecular genotyping of *E. granulosus* in animal and human isolates from Egypt. *Acta Trop* 2012; 121: 125-8. doi: 10.1016/j.actatropica.2011.10.014.
- 9.- Alvarez-Rojas C A, Ebi D, Paredes R, Acosta-Jamett G, Urriola N, Roa J C, et al. High intraspecific variability of *Echinococcus granulosus sensu stricto* in Chile. *Parasitol Int* 2017; 66 (2): 112-5. doi: 10.1016/j.parint.2016.12.001.
- 10.- Arbabi M, Pirestani M, Delavari M, Hooshyar H, Abdoli A, Sarvi S. Molecular and morphological characterizations of *Echinococcus granulosus* from human and animal isolates in Kashan, Markazi Province, Iran. *Iran J Parasitol* 2017; 12(2): 177-87. PMID: 28761477.
- 11.- Avila H G, Santos G B, Cucher M A, Macchiaroli N, Pérez M G, Baldi G, et al. Implementation of new tools in molecular epidemiology studies of *Echinococcus granulosus sensu lato* in South America. *Parasitol Int* 2017; 66: 250-7. doi: 10.1016/j.parint.2017.02.001.
- 12.- Borji H, Bahar M M, Naghibi A, Masoom S H F. Genotyping of human cystic echinococcosis in northeastern Iran. *Ann Parasitol* 2018; 64 (4): 323-9. doi: 10.17420/ap6404.167.
- 13.- Boufana B, Lett W S, Lahmar S, Buishi I, Bodell A J, Varcasia A, et al. *Echinococcus equinus* and *Echinococcus granulosus sensu stricto* from the United Kingdom: genetic diversity and haplotypic variation. *Int J Parasitol* 2015; 45: 161-6. doi: 10.1016/j.ijpara.2014.10.005.
- 14.- Boufana B, Lahmar S, Rebaï W, Ben Safta Z, Jebabli L, Ammar A, et al. Genetic variability and haplotypes of *Echinococcus* isolates from Tunisia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2014; 108(11): 706-14. doi: 10.1093/trstmh/tru138.
- 15.- Bowles J, Blair D, McManus D P. Genetic variants within the genus *Echinococcus* identified by mitochondrial DNA sequencing. *Mol Biochem Parasitol* 1992; 54 (2): 165-73. doi: 10.1016/0166-6851(92)90109-W.
- 16.- Casulli A, Zeyhle E, Brunetti E, Pozio E, Meroni V, Genco F, Filice C. Molecular evidence of the camel strain (G6 genotype) of *E. granulosus* in humans from Turkana, Kenya. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104: 29-32. doi: 10.1016/j.trstmh.2009.08.001.
- 17.- Debiaggi M F, Soriano S V, Pierangeli N B, Lazzarini L E, Pianciola L A, Mazzeo M L, et al. Genetic characterization of human hydatid

- cysts shows coinfection by *Echinococcus canadensis* G7 and *E. granulosus sensu stricto* G1 in Argentina. *Parasitol Res* 2017; 116: 2599-604. doi: 10.1007/s00436-017-5555-2.
- 18.- De la Rue M L, Takano K, Brochado J F, Costa C V, Soares A G, Yamano K, et al. Infection of humans and animals with *Echinococcus granulosus* (G1 and G3 strains) and *E. ortleppi* in Southern Brazil. *Vet Parasitol* 2011; 177: 97-103. doi: 10.1016/j.vetpar.2010.11.018.
- 19.- Dousti M, Abdi J, Bakhtiyari S, Mohebbali M, Mirhendi S, Rokni M. Genotyping of hydatid cyst isolated from human and domestic animals in Ilam Province, Western Iran using PCR-RFLP. *Iran J Parasitol* 2013; 8: 47-52. PMID: 23682259.
- 20.- Erdoğan E, Özkan B, Mutlu F, Karaca S, Şahin İ. Molecular characterization of *E. granulosus* isolates obtained from different hosts. *Mikrobiyol Bul* 2017; 51: 79-86. doi: 10.5578/mb.45452.
- 21.- Espinoza S, Salas A M, Vargas A, Freire V, Díaz E, Sánchez G, et al. Detection of the G3 genotype of *Echinococcus granulosus* from hydatid cysts of Chilean cattle using COX1 and ND1 mitochondrial markers. *Parasitol Res* 2014; 113: 139-47. doi: 10.1007/s00436-013-3636-4.
- 22.- Farhadi M, Fazaeli A, Haniloo A. Genetic characterization of livestock and human hydatid cyst isolates from northwest Iran, using the mitochondrial cox1 gene sequence. *Parasitol Res.* 2015; 114: 4363-70. doi: 10.1007/s00436-015-4673-y.
- 23.- Gholami Sh, Sosari M, Fakhari M, Sharif M, Daryani A, Hashemi M, et al. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* from hydatid cysts isolated from human and animals in Golestan Province, North of Iran. *Iran J Parasitol* 2012; 7 (4): 8-16. PMID: 23323086.
- 24.- González L M, Daniel-Mwambete K, Montero E, Rosenzvit M C, McManus D P, Gárate T, Cuesta-Bandera C. Further molecular discrimination of Spanish strains of *Echinococcus granulosus*. *Exp Parasitol* 2002; 102: 45-56. doi: 10.1016/s0014-4894(02)00146-7.
- 25.- Gorgani-Firouzjaee T, Kalantrai N, Ghaffari S, Alipour J, Siadati S. Genotype characterization of livestock and human cystic echinococcosis in Mazandaran Province, Iran. *J Helminthol* 2018; 93(2): 255-9. doi: 10.1017/S0022149X1800010X.
- 26.- Guarnera E A, Parra A, Kamenetzky L, García G, Gutiérrez A. Cystic echinococcosis in Argentina: evolution of metacestode and clinical expression in various *Echinococcus granulosus* strains. *Acta Trop* 2004; 92: 153-9. doi: 10.1016/j.actatropica.2004.06.008.
- 27.- Guo B, Zhang Z, Zheng X, Guo Y, Guo G, Zhao L, et al. Prevalence and molecular characterization of *Echinococcus granulosus sensu stricto* in Northern Xinjiang, China. *Korean J Parasitol* 2019; 57 (2): 153-9. doi: 10.3347/kjp.2019.57.2.153.
- 28.- Hajjalilo E, Harandi M F, Sharbatkhori M, Mirhendi H, Rostami S. Genetic characterization of *Echinococcus granulosus* in camels, cattle and sheep from the south-east of Iran indicates the presence of the G3 genotype. *J Helminthol* 2012; 86: 263-70. doi: 10.1017/S0022149X11000320.
- 29.- Hammad S J, Cavallero S, Milardi G L, Gabrielli S, D Amelio S, Al-Nasiri F S. Molecular genotyping of *Echinococcus granulosus* in the North of Iraq. *Vet Parasitol* 2018; 249: 82-7. doi: 10.1016/j.vetpar.2017.11.010.
- 30.- Han X, Jian Y, Zhang X, Ma L, Zhu W, Cai Q, et al. Genetic characterization of *Echinococcus* isolates from various intermediate hosts in the Qinghai-Tibetan Plateau Area, China. *Parasitology* 2019; 146 (10): 1305-12. doi: 10.1017/S0031182019000544.
- 31.- Haniloo A, Farhadi M, Fazaeli A, Nourian N. Genotype characterization of hydatid cysts isolated from Zanjan using PCR-RFLP technique. *J Zanjan Univ Med Sci Health Services* 2013; 21: 57-65. <https://www.magiran.com/paper/1096420?lang=en>.
- 32.- Harandi M F, Hobbs R P, Adams P J, Mobedi I, Morgan-Ryan U M, Thompson R C A. Molecular and morphological characterization of *Echinococcus granulosus* of human and animal origin in Iran. *Parasitology* 2002; 125: 367-73. doi: 10.1017/s0031182002002172.
- 33.- Hassan H F, Fadhil M H, Fadhil Z H. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* isolated from human and domestic animals in Kirkuk, Iraq. *Animal Res International* 2016; 13 (3): 2544-7. <https://www.ajol.info/index.php/ari/article/view/149940>.
- 34.- Jafari R, Sane'i B, Baradaran A, Spotin A, Bagherpour B, Darani H Y. Genetic characterization of *Echinococcus granulosus* strains isolated from humans based on nad1 and cox1 gene analysis in Isfahan, central Iran. *J Helminthol* 2018; 92 (6): 696-702. doi: 10.1017/S0022149X17000967.
- 35.- Karamian M, Haghighi F, Hemmati M, Taylor WR, Salehabadi A, Ghaee MA. Heterogeneity of *Echinococcus canadensis* genotype 6 - the main causative agent of cystic echinococcosis in Birjand, Eastern Iran. *Vet Parasitol* 2017; 245: 78-85. doi: 10.1016/j.vetpar.2017.08.018.
- 36.- Khademvatan S, Yousefi E, Rafiei A, Rahdar M, Saki J. Molecular characterization of livestock and human isolates of *Echinococcus granulosus* from south-west Iran. *J Helminthol* 2013; 87 (2): 240-4. doi: 10.1017/S0022149X12000296.
- 37.- Kia E B, Rahimi H, Sharbatkhori M, Talebi A, Fasihi Harandi M, Mirhendi H. Genotype identification of human cystic echinococcosis in Isfahan, central Iran. *Parasitol Res* 2010; 107 (3): 757-60. doi: 10.1007/s00436-010-1947-2.
- 38.- Konyaev S V, Yanagida T, Nakao M, Ingovatova G M, Shoykhet Y N, Bondarev A Y, et al. Genetic diversity of *Echinococcus* spp. in Russia. *Parasitology* 2013; 140: 1637-47. doi: 10.1017/S0031182013001340.
- 39.- Manterola C, Benavente F, Melo A, Vial M, Roa J C. Description of *Echinococcus granulosus* genotypes in human hydatidosis in a region of southern Chile. *Parasitol Int* 2008; 57 (3): 342-6. doi: 10.1016/j.parint.2008.02.005.
- 40.- Marinova I, Spiliotis M, Wang J, Muhtarov M, Chaligiannis I, Sotiraki S, et al. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* isolates from Bulgarian human cystic echinococcosis patients. *Parasitol Res* 2017; 116: 1043-54. doi: 10.1007/s00436-017-5386-1.
- 41.- Matini M, Roostaei M, Fallah M, Maghsood A H, Saidijam M, Fasihi Harandi M. Genetic identification of *Echinococcus granulosus* isolates in Hamadan, Western Iran. *Iran J Parasitol* 2018; 13 (3): 423-9.
- 42.- Matini M, Fallah M, Maghsood AH, Saidijam M, Fasihi Harandi M. *Echinococcus granulosus sensu stricto* in livestock and human in Hamadan, Western Iran. *Iran J Parasitol* 2019; 14 (2): 288-96. PMID: 31543917.
- 43.- Mohaghegh M A, Yousofi-Darani H, Jafarian A H, Mirbadie S R, Fasihi-Harandi M, Ghavimi R, et al. Isolated human and livestock *Echinococcus granulosus* genotypes using real-time PCR of cox1 gene in Northeast Iran. *Acta Parasitol* 2019; 64: 679-85. doi: 10.2478/s11686-019-00117-w.
- 44.- Moro P L, Nakao M, Ito A, Schantz P M, Caverro C, Cabrera L. Molecular identification of *Echinococcus* isolates from Peru. *Parasitol Int* 2009; 58: 184-6. doi: 10.1016/j.parint.2009.01.005.
- 45.- M'rad S, Filisetti D, Oudni M, Mekki M, Belguith M, Nouri A, et al. Molecular evidence of ovine (G1) and camel (G6) strains of *E. granulosus* in Tunisia and putative role of cattle in human contamination. *Vet Parasitol* 2005; 129: 267-72. doi: 10.1016/j.vetpar.2005.02.006.
- 46.- Nakao M, Li T, Han X, Ma X, Xiao N, Qiu J, et al. Genetic polymorphisms of *Echinococcus* tapeworms in China as determined by mitochondrial and nuclear DNA sequences. *Int J Parasitol* 2010; 40: 379-85. doi: 10.1016/j.ijpara.2009.09.006.
- 47.- Nikmanesh B, Mirhendi H, Mahmoudi S, Rokni MB. Multilocus sequence analysis of *Echinococcus granulosus* strains isolated from humans and animals in Iran. *Exp Parasitol* 2017; 183: 50-5. doi: 10.1016/j.exppara.2017.10.002.
- 48.- Nikmanesh B, Mirhendi H, Ghalavand Z, Alebouyeh M, Sharbatkhori M, Kia E, et al. Genotyping of *Echinococcus granulosus*

- isolates from human clinical samples based on sequencing of mitochondrial genes in Iran, Tehran. Iran J Parasitol. 2014; 9: 20-7. PMID: 25642256.
- 49.- Oral Babaoğlu A, Soyder A, Malatyali E, Ertuğ S, Ertabaklar H. Genotyping of *Echinococcus granulosus* isolates by sequencing of mitochondrial cytochrome C oxidase subunit 1 (cox1) gene in Aydin. Mikrobiyol Bul 2018; 52 (2): 198-205. doi: 10.5578/mb.66711.
- 50.- Orsten S, Boufana B, Ciftci T, Akinci D, Karaagaoglu E, Ozkuyumcu C, et al. Human cystic echinococcosis in Turkey: a preliminary study on DNA polymorphisms of hydatid cysts removed from confirmed patients. Parasitol Res 2018; 117 (4): 1257-63. doi: 10.1007/s00436-018-5807-9.
- 51.- Pezeshki A, Akhlaghi L, Sharbatkhori M, Razmjou E, Oormazdi H, Mohebalı M, et al. Genotyping of *Echinococcus granulosus* from domestic animals and humans from Ardabil Province, northwest Iran. J Helminthol 2013; 87: 387-91. doi: 10.1017/S0022149X1200051X.
- 52.- Rosenzvit M, Zhang L-H, Kamenetzky L, Canova S, Guarnera E, McManus D. Genetic variation and epidemiology of *Echinococcus granulosus* in Argentina. Parasitology 1999; 118 (Pt 5): 523-30. doi: 10.1017/s0031182099004035.
- 53.- Rostami S, Torbaghan S S, Dabiri S, Babaei Z, Mohammadi M A, Sharbatkhori M, et al. Genetic characterization of *Echinococcus granulosus* from a large number of formalin fixed, paraffin-embedded tissue samples of human isolates in Iran. Am J Trop Med Hyg 2015; 92: 588-94. doi: 10.4269/ajtmh.14-0585.
- 54.- Sadjjadi S M, Mikaeili F, Karamian M, Maraghi S, Sadjjadi FS, Shariat-Torbaghan S, et al. Evidence that the *Echinococcus granulosus* G6 genotype has an affinity for the brain in humans. Int J Parasitol 2013; 43 (11): 875-7. doi: 10.1016/j.ijpara.2013.06.008.
- 55.- Sałamatın R, Kowal J, Nosal P, Kornaś S, Cielecka D, Jańczak D, et al. Cystic echinococcosis in Poland: genetic variability and the first record of *Echinococcus granulosus* (G1 genotype) in the country. Parasitol Res 2017; 116: 3077-85. doi: 10.1007/s00436-017-5618-4.
- 56.- Sánchez E, Cáceres O, Náquira C, García D, Patiño G, Silvia H, et al. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus* from Peru by sequencing of the mitochondrial cytochrome C oxidase subunit 1 gene. Mem Inst Oswaldo Cruz 2010; 105 (6): 806-10. doi: 10.1590/s0074-02762010000600013.
- 57.- Santivañez S J, Gutierrez A M, Rosenzvit M C, Muzulín P M, Rodríguez M L, Vasquez J C, et al. Human hydatid disease in Peru is basically restricted to *E. granulosus* genotype G1. Am J Trop Med Hyg 2008; 79: 89-92. doi: 10.4269/ajtmh.2008.79.89.
- 58.- Scott J C, Stefaniak J, Pawlowski Z S, McManus D P. Molecular genetic analysis of human cystic hydatid cases from Poland: identification of a new genotypic group (G9) of *Echinococcus granulosus*. Parasitology 1997; 114: 37-43. doi: 10.1017/s0031182096008062.
- 59.- Shahnazi M, Hejazi H, Salehi M, Andalib A R. Molecular characterization of human and animal *Echinococcus granulosus* isolates in Isfahan, Iran. Acta Trop 2011; 117 (1): 47-50. doi: 10.1016/j.actatropica.2010.09.002.
- 60.- Shamsi M, Dalimi A, Khosravi A, Ghafarifar F. Determination of genotype isolates of human and sheep hydatid cyst in Ilam. J Ilam Univ Med Sci 2015; 23 (2): 111-9.
- 61.- Shang J, Zhang G, Yu W, He W, Wang Q, Zhong B, et al. Molecular characterization of human echinococcosis in Sichuan, Western China. Acta Trop 2019; 190: 45-51. doi: 10.1016/j.actatropica.2018.09.019.
- 62.- Sharbatkhori M, Tanzifi A, Rostami S, Rostami M, Fasihi Harandi M. *Echinococcus granulosus sensu lato* genotypes in domestic livestock and humans in goleshtan province, Iran. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 2016; 58: 38. doi: 10.1590/S1678-9946201658038.
- 63.- Spotin A, Mahami-Oskouei M, Harandi MF, Baratchian M, Bordbar A, Ahmadpour E, et al. Genetic variability of *E. granulosus* complex in various geographical populations of Iran inferred by mitochondrial DNA sequences. Acta Trop 2017; 165: 10-6. doi: 10.1016/j.actatropica.2016.03.002.
- 64.- Tashani O, Zhang L H, Boufana B, Jegi A, McManus D P. Epidemiology and strain characteristics of *Echinococcus granulosus* in the Benghazi area of eastern Libya. Ann Trop Med Parasitol 2002; 96(4): 369-81. doi: 10.1179/000349802125000952.
- 65.- Vahedi A, Mahdavi M, Ghazanchaei A, Shokouhi B. Genotypic characteristics of hydatid cysts isolated from humans in East Azerbaijan Province (2011-2013). J Anal Res Clin Med 2014; 2 (3): 152-7. doi: 10.5681/jarcm.2014.025.
- 66.- Zait H, Kouidri M, Grenouillet F E, Umhang G, Millon L, Hamrioui B, et al. Molecular characterization of *Echinococcus granulosus sensu stricto* and *Echinococcus canadensis* in humans and livestock from Algeria. Parasitol Res 2016; 115: 2423-31. doi: 10.1007/s00436-016-4994-5.
- 67.- Zhang L H, Chai J J, Jiao W, Osman Y, McManus D P. Mitochondrial genetic markers confirm the presence of the camel strain (G6 genotype) of *Echinococcus granulosus* in north-western China. Parasitology 1998; 116: 29-33. doi: 10.1017/s0031182097001881.
- 68.- Zhang L, Eslami A, Hosseini S H, McManus D P. Indication of the presence of two distinct strains of *Echinococcus granulosus* in Iran by mitochondrial DNA markers. Am J Trop Med Hyg 1998; 59: 171-4. doi: 10.4269/ajtmh.1998.59.171.
- 69.- Khademvatan S, Majidiani H, Foroutan M, Hazrati Tappeh K, Aryamand S, Khalkhali H R. *Echinococcus granulosus* genotypes in Iran: a systematic review. J Helminthol. 2019; 93 (2): 131-8. doi: 10.1017/S0022149X18000275.
- 70.- Siyadatpanah A, Anvari D, Emami Zeydi A, Hosseini S A, Daryani A, Sarvi S, et al. A systematic review and meta-analysis of the genetic characterization of human echinococcosis in Iran, an endemic country. Epidemiol Health 2019; 41: e2019024. doi: 10.4178/epih.e2019024.
- 71.- Cucher M A, Macchiaroli N, Baldi G, Camicia F, Prada L, Maldonado L, et al. Cystic echinococcosis in South America: systematic review of species and genotypes of *Echinococcus granulosus sensu lato* in humans and natural domestic hosts. Trop Med Int Health 2016; 21 (2): 166-75. doi: 10.1111/tmi.12647.