Variaciones en las manifestaciones clínicas de la giardiosis en pacientes pediátricos hospitalizados, según grupos de edades

Pedro Almirall, Maydel Alfonso, Ivonne Ávila, Yohana Salazar, Angel A. Escobedo, Fidel A. Núñez y Sergio Cimerman

Centro Municipal de Higiene,
Epidemiología y Microbiología,
La Habana, Cuba.

UATS/Plaza (PA).

Universidad de La Habana, La
Habana, Cuba.

Facultad Comandante Manuel
Fajardo (MA).

Hospital Pediátrico

Universitario "Centro Habana",
La Habana, Cuba.

Departamento de Pediatría (IA).

Instituto Nacional de Higiene,
Epidemiología y Microbiología,
La Habana, Cuba.

Departamento de Salud

Escolar (YS).

Hospital Pediátrico

Universitario "Pedro Borrás", La
Habana, Cuba.

Departamento de

Parasitología (AAE).

Instituto "Pedro Kouri", La

Habana, Cuba.

Departamento de

Parasitología (FAN).

Instituto de Infectología "Emílio

Ribas". São Paulo, Brasil.

Unidad de Internación (SC).

No existe conflicto de intereses.

Fuente de financiamiento: Los
salarios del personal de asistencia
e investigación fueron asumidos
por cada uno de los hospitales e
instituciones correspondientes a los
investigadores.

Recibido: 23 de enero de 2013

Aceptado: 15 de julio de 2013

Correspondencia a:

Angel A. Escobedo Carbonell
escobedo@infomed.sld.cu

Clinical features of giardiasis in different age groups of pediatric in-patients

Introduction: It has been suggested that the clinical features of giardiasis might vary in patients of different age groups. **Objective:** To compare clinical presentation of giardiasis in children less than 5 years of age and older children. **Methods:** A retrospective study of patients hospitalized with giardiasis during 2007 was performed. The clinical features of the two age groups were compared. Additionally, length of stay was analyzed. **Results:** In total, 170 patients were included. In children ≥ 5 years of age, abdominal pain and urticaria were significantly more frequent (OR=9.46; 95%CI: 4.35-20.52, $P=0.000+$ and OR=11.0; 95%CI: 1.205-101.11, $P=0.023$, respectively). Diarrhoea was more frequently found in children younger than 5 years (OR=6.45; IC 95%: 3.12-13.37, $P=0.000+$). The frequencies of other symptoms were similar. Length of stay was significantly higher in children under 5 years of age. **Discussion and conclusions:** Clinical presentations differed in some aspects among the examined age group of our paediatric patients. Our finding might be of importance for an early recognition of giardiasis, which is essential for an accurate diagnosis and a prompt treatment.

Key words: Cuba, *Giardia*, giardiasis, children, symptoms.

Palabras clave: Cuba, *Giardia*, giardiosis, niños, síntomas.

Introducción

Giardia lamblia, agente causal de la giardiosis humana, es el protozoo patógeno que con más frecuencia causa infección intestinal en humanos¹. Aunque fue visto —y asociado a síntomas— por vez primera por van Leeuwenhoek en 1681, este protozoo fue considerado durante mucho tiempo como comensal. Sin embargo, ya desde los inicios del siglo XX su importancia clínica fue debatida y desde hace algunas décadas es evidente su relación causal con cuadros diarreicos —acompañados o no de malabsorción intestinal—, dolores abdominales, retraso del crecimiento y desarrollo de los niños, así como pobre función cognoscitiva en este mismo grupo². En fecha reciente, la infección por *Giardia* se ha visto relacionada con fatiga crónica³ y síndrome de intestino irritable post-infeccioso⁴.

La giardiosis ha pasado a ser en gran parte del mundo una enfermedad frecuente y un problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que en Asia, África y Latinoamérica existen alrededor de 200 millones de casos, con más de 500.000 casos nuevos cada año. Es así que desde el 2004, debido al impacto de esta parasitosis sobre el desarrollo socio-económico, la OMS la incluyó en la *Iniciativa de Enfermedades Desatendidas*⁵.

En los países industrializados, esta parasitosis es reconocida como una enfermedad re-emergente, debido a su asociación a numerosos brotes de enfermedad diarreica en guarderías infantiles, a brotes de transmisión hídrica o, en menor medida, por alimentos^{1,5}. Todo esto ha focalizado la atención en este protozoo, lo que quizás pueda dar un impulso a las investigaciones relacionadas con este agente parasitario después de años de relativa desatención.

La giardiosis puede ser autolimitada en la mayoría de los casos; sin embargo, debido a la potencial aparición de síntomas intermitentes o crónicos, muchos autores plantean que debe ser tratada siempre y a la mayor brevedad⁶.

Muchas interrogantes científicas acerca de la giardiosis permanecen sin respuesta. Los factores de riesgo y las manifestaciones clínicas en la giardiosis humana han sido ampliamente estudiados en viajeros de países desarrollados procedentes de países donde la enfermedad es altamente endémica o a partir de estudios de brotes epidémicos. Sorpresivamente, es poco el conocimiento acerca de las manifestaciones clínicas de aquellos pacientes hospitalizados en países endémicos; también se desconocen las posibles diferencias que pueden existir en las manifestaciones clínicas, de acuerdo a la edad en los pacientes pediátricos.

Se propone enfocar este estudio en la descripción de las manifestaciones clínicas de los niños hospitalizados

por giardiosis, comparando los niños bajo 5 años de edad con los de mayor edad.

Pacientes y Métodos

Diseño y lugar del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo en el Hospital Pediátrico de Centro Habana ubicado en La Habana, Cuba. Este hospital es altamente especializado, cuenta con 226 camas y brinda atención médica a pacientes remitidos de la atención primaria, de otros hospitales pediátricos, así como a pacientes que acuden de manera espontánea. La población infantil que fundamentalmente atiende procede de los municipios Centro Habana, Plaza, Cerro y Habana Vieja. En Cuba y en todo el país existe un adecuado sistema de atención primaria (medicina y enfermería familiar), complementado por los niveles secundarios y terciarios de salud⁷.

Recolección de los datos

Se solicitó al Departamento de Registros Médicos la lista de todos los pacientes que ingresaron y egresaron entre el 1° de enero y el 31 de diciembre de 2007 donde la giardiosis estuvo entre los diagnósticos al egreso. Los casos fueron identificados por el código A07-1 y fueron incluidos en el estudio si: sus historias clínicas estaban completas, el diagnóstico al inicio era consistente con giardiosis, y hubo un informe de laboratorio que confirmaba el diagnóstico de quistes y/o trofozoitos de *Giardia*, a partir de una muestra fecal (por examen directo o método de concentración de formol-éter) o líquido duodenal. Para aquellos pacientes que tuvieron más de un ingreso en el período de estudio, las readmisiones dentro de dos semanas del egreso fueron consideradas como un mismo ingreso; los ingresos repetidos que ocurrieron en un período mayor de dos semanas después del egreso se consideraron como ingresos diferentes.

Las edades agrupadas en < 5 años y ≥ 5 años, así como los síntomas y signos, fueron registrados en un formulario prediseñado. Adicionalmente, se extrajo la duración de la estadía hospitalaria.

Análisis estadístico

Los datos fueron almacenados en Excel y analizados con los paquetes estadísticos EpiInfo 6.04 software (CDC, Atlanta, GA, USA) y GraphPad Prism versión 5.01 para Windows (GraphPad Software, San Diego California USA, www.graphpad.com). Se utilizó la prueba de χ^2 para comparar las frecuencias de las manifestaciones clínicas entre los grupos de edades estudiados. Para comparar los días de estadía hospitalaria se utilizó la prueba no paramétrica de Mann Whitney luego de que se verificara que los datos no cumplían la distribución normal. En todos

los casos fueron considerados significativos los valores de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas

El Comité de Ética del Hospital Pediátrico de Centro Habana aprobó el protocolo de investigación. Los datos recolectados de las historias clínicas se manejaron con confidencialidad. La identidad de los pacientes no se incluyó en la base de datos. No se solicitó consentimiento informado debido a que todos los datos analizados habían sido recogidos como parte del procesamiento de rutina de los casos hospitalizados.

Resultados

Características de los casos y frecuencia por meses

Un total de 185 pacientes con giardiosis fueron hospitalizados durante el período de estudio. Quince casos no fueron incluidos debido a que las historias clínicas estaban incompletas (9 casos) y no estaban a disposición (6 casos). Ciento setenta casos con giardiosis fueron incluidos en el análisis final; de ellos, 97 (57,1%) eran masculinos. La distribución por grupos de edades fue: < 5 años, 122 pacientes (71,8%) y ≥ 5 años, 48 (28,2%). Hubo variación en el diagnóstico de la giardiosis por meses observándose las mayores cifras en los meses de enero y febrero (Figura 1). Se comprobó que todos fueron tratados indistintamente con quinacrina, tinidazol, secnidazol o metronidazol.

Manifestaciones clínicas

Al comparar el grupo de niños bajo 5 años con aquellos de 5 y más años de edad, se encontró que estos últimos manifestaron con una frecuencia mayor el dolor abdominal

Figura 1. Distribución mensual de la infección por *Giardia* en los niños hospitalizados en el Hospital Pediátrico "Centro Habana", 2007. Fuente: Encuestas.

Tabla 1. Comparación de las manifestaciones clínicas entre los niños infectados con *Giardia* < 5 años, con los ≥ 5 años ingresados en el Hospital Pediátrico Universitario "Centro Habana". Cuba

Manifestaciones clínicas	Grupos de edades		Valor de p	OR (IC al 95%)
	< 5 años (n = 122) n (%)	≥ 5 años (n = 48) n (%)		
Diarrea	91 (74,6)	15 (31,2)	p = 0,000+	6,45 (3,12-13,37)
Vómitos	70 (57,4)	22 (45,8)	p = 0,174	1,59 (0,82-3,10)
Dolor abdominal	32 (26,2)	37 (77,1)	p = 0,000+	9,46 (4,35-20,52)
Fiebre ≥ 38°C	31 (25,4)	8 (16,7)	p = 0,222	1,70 (0,73-3,95)
Decaimiento	18 (14,7)	7 (14,6)	p = 0,977	1,01 (0,40-2,54)
Disminución del apetito	15 (12,3)	3 (6,2)	p = 0,193*	2,10 (0,62-7,09)
Deshidratación	13 (10,6)	7 (14,6)	p = 0,474	1,43 (0,55-3,75)
Pérdida de peso	5 (4,1)	1 (2,1)	p = 0,456*	2,01 (0,30-13,24)
Urticaria	1 (0,8)	4 (8,3)	p = 0,023*	11,0 (1,20-101,11)

*Prueba exacta de Fisher.

(OR = 9,46; IC 95%: 4,35-20,52, p = 0,000+) y la urticaria (OR = 11,0; IC 95%: 1,205-101,11, p = 0,023), mientras que la diarrea se encontró más frecuentemente bajo 5 años de edad (OR = 6,45; IC 95%: 3,12-13,37, p = 0,000+). En el resto de las manifestaciones clínicas no se encontraron diferencias significativas en sus frecuencias entre ambos grupos de edades (Tabla 1).

Duración de la estadía

La mediana de la estadía hospitalaria fue de 5 días (intervalo 1-16) para el grupo < 5 años y 4 días (intervalo 2-8) para el grupo ≥ 5 años, siendo significativamente mayor la duración de la estadía en los niños bajo 5 años (prueba U de Mann Whitney, p = 0,01).

Discusión

Aunque, de modo general, la prevalencia de parásitos intestinales ha declinado significativamente en Cuba durante las décadas pasadas, los protozoos intestinales, especialmente *G. lamblia*, se mantienen entre las infecciones más frecuentemente diagnosticadas^{8,9}.

Las formas sintomáticas de la infección son más prevalentes en las edades más tempranas de la vida. Hoy, se reconoce que la prevalencia de la giardiasis alcanza sus picos entre las edades de 2 y 3 años y decrece después, quizás debido a un incremento de la inmunidad con el aumento de la edad. Es posible que después de ese pico, aquellos quienes son infectados sean los más susceptibles¹⁰. En un estudio realizado en una comunidad de Pinar del Río, Cuba, la prevalencia de *Giardia* fue superior en

aquellos niños bajo 6 años de edad y éstos tuvieron un riesgo mayor de estar infectados que los niños entre 6 y 10 años de edad [OR = 3,42; IC al 95%: 1,29-9,13]¹¹.

Es interesante el hecho que un gran número de pacientes ingresara en dos meses consecutivos (enero y febrero), precisamente en el medio de la temporada de seca (en Cuba es desde noviembre a abril). Los presentes resultados fueron diferentes a aquellos de un estudio previo, de vigilancia de la giardiasis en los E.U.A., realizado entre los años 2003 y 2005, donde se encontró un incremento de la frecuencia de la giardiasis durante los meses de junio a octubre, en niños entre 1 y 14 años de edad¹². Otro estudio realizado por Naumova y cols., notifica similares resultados al precedente¹³. Es importante tomar en cuenta que en todos los estudios mencionados se analizaron poblaciones abiertas mientras en nuestro grupo de estudio estuvo compuesto sólo por niños diagnosticados por giardiasis y hospitalizados. Entender las fluctuaciones estacionales es un reto, las diferencias muchas veces reflejan diversos factores entre los que se cuentan la heterogeneidad en la susceptibilidad del hospedero, la vía de transmisión, etc.

Algunos estudios han mostrado que las manifestaciones clínicas en niños bajo 5 años con giardiasis pueden variar de aquellos observados en niños mayores^{14,15}. Nuestro estudio reafirma la posibilidad de que ciertos síntomas y signos pueden ser característicos de un grupo de edades.

Los síntomas y signos de la giardiasis, especialmente en los niños, son variables y pueden quedar enmascaradas con una gama de alteraciones gastrointestinales infecciosas y no infecciosas. En los pacientes estudiados, prevaleció la diarrea bajo los 5 años de edad, similar a lo observado por Góra-Gebka y cols., quienes encontraron una mayor frecuencia de diarrea crónica bajo 5 años de edad, con relación al grupo de 5 años o más: 20 (90,9%) vs 4 (14,8%), respectivamente¹³. Esto pudiera estar relacionado con la inmunidad aún inmadura del hospedero en estas edades lo que influiría en sus manifestaciones clínicas^{16,17}.

El dolor abdominal fue encontrado más frecuentemente en los niños de 5 y más años de edad. Datos similares se encontraron en un estudio realizado en Rusia¹⁵. En Polonia, el dolor abdominal crónico también fue encontrado con una mayor frecuencia (81,5%) a partir de los 5 años de edad¹⁴. Es oportuno señalar que en el grupo bajo 5 años están incluidos los lactantes en los cuales es más difícil de registrar este síntoma.

Por lo contrario a lo encontrado en Rusia¹⁵, en el presente estudio, la urticaria fue fundamentalmente encontrada en los niños sobre 5 años de edad. La posible asociación entre la infección por *Giardia* y algunas manifestaciones alérgicas ha sido ya discutida por varios autores^{18,19}. Cabe señalar que los pacientes relacionados en este estudio estuvieron todos hospitalizados y, por esto, se pudiera inferir

que son los casos de giardiosis más intensa, entre quienes la urticaria pudiera ser más común. Por otra parte, hay que considerar que para que se produzcan fenómenos alérgicos se requiere sensibilización previa del sistema inmune, lo que ocurre con una mayor probabilidad en los niños mayores²⁰. En los pacientes con giardiosis, en general, los daños en la barrera gastro-duodenal pueden incrementar la permeabilidad intestinal²¹ y la posibilidad de urticaria crónica²². En ratones inmunocompetentes, pero atímicos, la infección por *Giardia* causó un incremento significativo de la permeabilidad del intestino delgado que se correlacionó con la colonización de los trofozoitos²³. En Cuba, altas tasas de prevalencia de la infección por *Giardia* han sido vistas entre pacientes con urticaria²⁴. En el presente estudio, no obstante, la urticaria observada no puede ser inequívocamente atribuida a la infección por *Giardia*, debido a que la causa de las manifestaciones alérgicas pudieran ocultar otros diagnósticos concomitantes y que no se exploraron adecuadamente.

La duración de la estadía hospitalaria tiene implicaciones para los pacientes y para el sistema de salud; para este último, incluye recursos económicos, cama, trabajadores de la salud y tiempo. La estadía hospitalaria ha sido utilizada como un indicador de eficiencia para el cuidado hospitalario. En este estudio, la estadía hospitalaria fue mayor en el grupo bajo 5 años de edad, similar al un estudio realizado en Escocia²⁵. Los niños bajo 5 años quizás tengan mayor probabilidad de experimentar las formas más intensas de la giardiosis, tal vez por su comportamiento a esta edad: falta de continencia fecal, frecuente contacto persona-persona y exploración del mundo por la boca, con la consiguiente succión digital y de objetos, asociado a la inmadurez del sistema inmune y representar su primer contacto con el parásito.

Los hallazgos de este estudio deben ser interpretados tomando en consideración las siguientes limitaciones. Primero, se trata de un estudio retrospectivo de historias clínicas, donde algunos datos pudieron estar ausentes. Segundo, fue un estudio realizado en el escenario hospitalario y la información extraída no entrega datos sobre el perfil clínico de la giardiosis en la comunidad. En consecuencia, los casos estudiados pueden no ser representativos de aquellos que ocurren en la población general y que acuden a los consultorios del médico y la enfermera de familia. De hecho, la mayoría de los casos con giardiosis es diagnosticada en los centros de atención primaria y no son remitidos a los hospitales pediátricos. Los pacientes internados tienden a representar una selecta minoría de todos los pacientes, en quienes la enfermedad es más intensa. En tercer lugar, la identificación de las posibles causas de la diarrea estuvo limitada a los exámenes de laboratorio ordenados por el médico de asistencia. Así,

los cultivos de las heces para buscar causa bacteriana no se realizaron sistemáticamente, excepto cuando la causa bacteriana fue altamente sospechosa desde el punto de vista clínico. Tampoco se realizaron estudios virológicos debido a la limitación de recursos. Por lo tanto, es posible que las manifestaciones clínicas en algunos casos pudieran estar contaminadas con infecciones no relacionadas con *Giardia*. Finalmente, no se hizo seguimiento de los pacientes después del egreso para determinar la posibilidad del desarrollo de morbilidad residual relacionada con la infección por *Giardia* o las fallas terapéuticas.

A pesar de todo lo anterior, con estos datos se puede profundizar en el cuadro clínico de la giardiosis en pacientes de área endémica y la carga que ocasiona esta enfermedad a los servicios de salud, lo que puede ser de mucha utilidad para pediatras y otros profesionales de la salud con relación al tema del parasitismo intestinal.

Estos resultados nos permiten concluir que las manifestaciones clínicas pueden variar en algunos aspectos entre los diferentes grupos de edades pediátricas. Finalmente, su rápido reconocimiento es esencial con el fin de arribar a un diagnóstico preciso y al tratamiento oportuno.

Resumen

Introducción: La giardiosis es una enfermedad frecuente a escala internacional. Se ha sugerido por algunos autores que su presentación clínica puede variar con la edad. **Objetivo:** Comparar las manifestaciones clínicas de la giardiosis en los niños hospitalizados bajo 5 años de edad con las de niños de 5 años o más. **Métodos:** Estudio retrospectivo realizado en el Hospital Pediátrico de Centro Habana durante el año 2007. Las manifestaciones clínicas fueron extraídas utilizando un formulario prediseñado y separadas de acuerdo a los grupos de edades estudiados. Adicionalmente, se extrajo la estadía hospitalaria. **Resultados:** Se incluyeron 170 pacientes. Los niños de 5 y más años de edad manifestaron con mayor frecuencia dolor abdominal (OR = 9,46; IC 95%: 4,35-20,52, $p = 0,000+$) y urticaria (OR = 11,0; IC 95%: 1,205-101,11, $p = 0,023$), mientras que la diarrea se encontró más frecuentemente bajo 5 años de edad (OR = 6,45; IC 95%: 3,12-13,37, $p = 0,000+$). En el resto de las manifestaciones clínicas no se encontraron diferencias significativas en sus frecuencias entre ambos grupos de edades ($p > 0,05$). La estadía hospitalaria fue significativamente más prolongada entre los pacientes bajo 5 años de edad. **Discusión y conclusiones:** Las manifestaciones clínicas pueden variar en algunos aspectos entre los diferentes grupos de edades pediátricas. Su rápido reconocimiento es esencial con el fin de arribar a un diagnóstico preciso y al tratamiento oportuno.

Referencias bibliográficas

- 1.- Escobedo A A, Almirall P, Robertson L J, Mørch K, Franco R M, Hanevik K, et al. Giardiasis: the ever present threat of a neglected disease. *Infect Disord Drug Targets* 2010; 10: 329-48.
- 2.- Ajajampur S S, Koshy B, Venkataramani M, Sarkar R, Joseph A A, Jacob K S, et al. Effect of cryptosporidial and giardial diarrhoea on social maturity, intelligence and physical growth in children in a semi-urban slum in south India. *Ann Trop Paediatr* 2011; 31: 205-12.
- 3.- Mørch K, Hanevik K, Rortveit G, Wensaas K A, Langeland N. High rate of fatigue and abdominal symptoms 2 years after an outbreak of giardiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009; 103: 530-2.
- 4.- Hanevik K, Dizdar V, Langeland N, Hausken T. Development of functional gastrointestinal disorders after *Giardia lamblia* infection. *BMC Gastroenterol* 2009; 9: 27.
- 5.- Savioli L, Smith H, Thompson A. *Giardia* and *Cryptosporidium* join the "Neglected Disease Initiative". *Trends Parasitol* 2006; 22: 203-8.
- 6.- Robertson L J, Havenik K, Escobedo A A, Mørch K, Langeland N. Giardiasis-why do the symptoms sometimes never stop? *Trends Parasitol* 2010; 26: 75-82.
- 7.- Campion E W, Morrissey S. A different model-medical care in Cuba. *N Engl J Med* 2013; 368: 297-9.
- 8.- Rojas L, Núñez F A, Aguiar P H, Silva Ayçaguer L, Álvarez D, Martínez R, et al. Segunda encuesta nacional de infecciones parasitarias intestinales en Cuba, 2009. *Rev Cubana Med Trop* 2012; 64: 15-21.
- 9.- Rojas-Rivero L, Núñez-Fernández F A, Robertson L J. Cuban parasitology in review: a revolutionary triumph. *Trends Parasitol* 2008; 24: 440-8.
- 10.- Núñez F A, Hernández M, Finlay C M. Longitudinal study of giardiasis in three day care centres of Havana City. *Acta Trop* 1999; 73: 237-42.
- 11.- Escobedo A A, Cañete R, Núñez F A. Prevalence, risk factors and clinical features associated with intestinal parasitic infections in children from San Juan y Martínez, Pinar del Río, Cuba. *West Indian Med J* 2008; 57: 378-81.
- 12.- Yoder J S, Beach M J. Giardiasis surveillance-United States, 2003-2005. *MMWR Surveill Summ* 2007; 56: 11-8.
- 13.- Naumova E N, Jagai J S, Matyas B, DeMaría A Jr, MacNeill I B, Griffiths J K. Seasonality in six enterically transmitted diseases and ambient temperature. *Epidemiol Infect* 2007; 135: 281-92.
- 14.- Góra-Gebka M, Liberek A, Sikorska-Winiewska G, Jankowska A, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Bako W, et al. Giardiasis in children-clinical diversity and diagnostic problems based on own experience. *Med Wieku Rozwoj* 2006; 10: 529-38.
- 15.- Zalipaeva T L. Clinical symptoms of *Giardia* infection in children. *Med Parazitol (Mosk)* 2002; 3: 29-32.
- 16.- Ogra P L. Ageing and its possible impact on mucosal immune responses. *Ageing Res Rev* 2010; 9: 101-6.
- 17.- Martin R, Nauta A J, Ben Amor K, Knippels L M, Knol J, Garssen J. Early life: gut microbiota and immune development in infancy. *Benef Microbes* 2010; 1: 367-82.
- 18.- Prieto-Lastra L, Pérez-Pimiento A, González-Sánchez L A, Iglesias-Cadarso A. Urticaria crónica y angioedema en infección por *Giardia lamblia*. *Med Clin (Barc.)* 2006; 126: 358-9.
- 19.- Noenoff P, Domula E, Willing U, Herrmann J. *Giardia lamblia*-cause of urticaria and pruritus or accidental association? *Hautarzt* 2006; 57: 518-20.
- 20.- Roberts G, Zhang H, Karmaus W, Raza A, Scott M, Matthews S, et al. Trends in cutaneous sensitization in the first 18 years of life: results from the 1989 Isle of Wight birth cohort study. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 1501-9.
- 21.- Dagci H, Ustun S, Taner M S, Rezos G, Karacasu F, Budak S. Protozoan infections and intestinal permeability. *Acta Trop* 2002; 81: 1-5.
- 22.- Buher S, Reese L, Kuehl F, Lochs H, Zuberbier T. Pseudoallergic reactions in chronic urticaria associated with altered gastroduodenal permeability. *Allergy* 2004; 59: 1118-23.
- 23.- Scott K G, Meddings J B, Kirk D R, Lees-Miller S P, Buret A G. Intestinal infection with *Giardia* spp. reduces epithelial barrier function in a myosin light chain kinase-dependent fashion. *Gastroenterology* 2002; 123: 1179-90.
- 24.- Martínez-Rodríguez L I, Cantero Zayas L, Alfonso-Fernández L A, Valdés-Sánchez A F, Gómez-Echevarría A H, Ochoa-Ochoa C, et al. Chronic urticaria: humoral and clinical diagnosis of its morphological variables. *J Investig Allerg Clin Immunol* 1992; 2: 126-30.
- 25.- Robertson L J. Severe giardiasis and cryptosporidiosis in Scotland, UK. *Epidemiol Infect* 1996; 117: 551-61.