










Artículo de investigación

Determinantes de reacción cruzada de carbohidratos (CCD) en panel de IgE específica para alimentos en población mestiza venezolana

Soriuska Mayora Hernández^{1*} , Francis Crespo Serrano¹ , Wendy Martínez Vasquez¹ , Samantha Gutiérrez Bassi¹ , Miller Meléndez Rodríguez¹ , Inirida Belisario Gómez¹ , Christian Medina García¹ , Juan Bautista De Sanctis² , Alexis García Piñero¹ .

1 Instituto de Inmunología Dr. Nicolás Enrique Bianco Colmenares, Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Caracas-Venezuela. 2 Instituto de Medicina Molecular y Translacional, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Palacky, 779 00 Olomouc, República Checa.



CIENCIA EN REVOLUCIÓN

Resumen

Las pruebas de IgE específica se usan comúnmente para la evaluación de las alergias alimentarias. Algunas veces se observa inconsistencia de los resultados del laboratorio con la historia clínica constituyendo un desafío diagnóstico y terapéutico. Un factor que podría afectar los resultados de la reactividad de IgE es la presencia de determinantes de reacción cruzada de carbohidratos (CCD). Éstas son estructuras de carbohidratos presentes en las plantas e insectos que pueden inducir la producción de IgE pero no participan en el mecanismo inmunomediado ni en la generación de signos y síntomas alérgicos. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de los CCD en panel de IgE específica para alimentos (Polycheck Allergy- Biocheck GmbH, Münster, Alemania) en población mestiza venezolana. **Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal prospectivo en el que se incluyeron 100 pacientes mestizos venezolanos de ambos sexos sin distinción de edad que acudieron al servicio de laboratorio del Instituto de Inmunología Dr. Nicolás E. Bianco C. de la Universidad

Recibido: 15 de mayo del 2023

Aceptado: 26 de mayo del 2023

Publicado: 12 de septiembre del 2023

Conflicto de intereses: los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

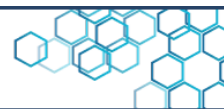
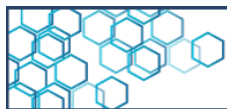
DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8335619>

*Autor para

correspondencia: Soriuska Mayora Hernandez

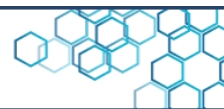
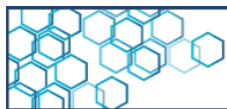
e-mail:

soriuskamayora@gmail.com












Central de Venezuela en el período comprendido entre enero-abril del año 2023. Se determinaron los niveles de IgE total por medio de ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) y se analizaron los sueros para determinar la presencia de IgE anti-CCD e IgE específica contra alérgenos alimentarios utilizando un ensayo de IgE específico de alérgeno multiplex comercial. **Resultados:** Se encontró una prevalencia de anti-CCD en el 34 % (34) de los sueros evaluados. Se observó una correlación positiva entre los pacientes que presentaron IgE anti-CCD y la positividad a múltiples alérgenos alimentarios sobretodo cereales; hubo mayor incidencia en pacientes de sexo masculino. El uso de inhibidores de CCD y de alérgenos recombinantes puede eliminar la interferencia de reacciones cruzadas en los ensayos *in vitro* para diagnóstico de alergias. Urge la generación de nuevos inhibidores específicos dada la alta incidencia de anti-CCD en nuestra población mestiza.

Palabras clave: IgE específica, alérgenos alimentarios, determinantes de reacción cruzada de carbohidratos (CCD).



Research Article

Determinants of carbohydrate cross-reaction (CCD) in a food-specific IgE panel in a mestizo Venezuelan population

Soriuska Mayora Hernández^{1*} , Francis Crespo Serrano¹ , Wendy Martínez Vasquez¹ , Samantha Gutiérrez Bassi¹ , Miller Meléndez Rodríguez¹ , Inirida Belisario Gómez¹ , Christian Medina García¹ , Juan Bautista De Sanctis² , Alexis García Piñero¹ .

¹ Instituto de Inmunología Dr. Nicolás Enrique Bianco Colmenares, Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina, Caracas-Venezuela. ² Instituto de Medicina Molecular y Translacional, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Palacky, 779 00 Olomouc, República Checa.



Received: May 15, 2023

Accepted: May 26, 2023

Published: September 12, 2023

Conflict of interest: the authors declare that there are no conflicts of interest.

DOI: <https://www.doi.org/10.5281/zenodo.8335619>

***Corresponding author:**

Soriuska Mayora Hernandez

e-mail:

soriuskamayora@gmail.com

Abstract

Specific IgE tests are commonly used to evaluate food allergies. Sometimes, laboratory results are inconsistent with the patient's clinical history and constitute a diagnostic and therapeutic challenge. One factor that could affect IgE reactivity results is the presence of carbohydrate cross-reacting determinants (CCDs). These carbohydrate structures present in plants and insects can induce IgE production but do not participate in the immune-mediated mechanism or the generation of allergic signs and symptoms. Objective: To determine the prevalence of CCDs in a Venezuelan mestizo population in a food-specific IgE test panel (Polycheck Allergy - Biocheck GmbH, Münster, Germany). Methods: A prospective cross-sectional descriptive study was carried out in which 100 Venezuelan mestizo patients of both sexes without age distinction who attended the laboratory service of the Instituto de Inmunología Dr Nicolás E. Bianco C. of the Universidad Central de Venezuela in the period January-April 2023. Total IgE levels were analyzed by a commercial enzyme-linked

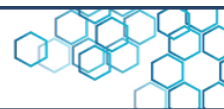
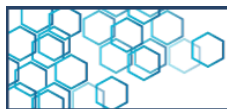


immunosorbent assay (ELISA). IgE anti-CCD and against food allergens were determined using a commercial multiplex allergen-specific IgE assay. Results: The prevalence of anti-CCD was 34 % (34). A positive correlation was observed between positive anti-CCD IgE values and positivity to multiple food allergens. The association was predominant in cereals and in males. CCD inhibitors and recombinant allergens may eliminate cross-reactive interference *in vitro* allergy diagnostic assays. New and specific inhibitors are important due to the high prevalence of anti-CCD in our admix population.

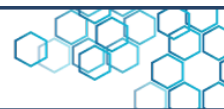
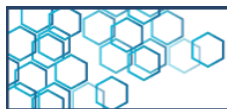
Keywords: specific IgE, food allergens, carbohydrate cross-reactive determinants (CCD).

1. Introducción

Las enfermedades alérgicas han experimentado un aumento en las últimas décadas, en el caso de la alergia alimentaria se han realizado múltiples estudios de autopercepción que sugieren que entre el 5 al 25 % de la población adulta cree que ellos o sus hijos han tenido alguna reacción alérgica a los alimentos, por lo cual se tiende a sobreestimar la verdadera prevalencia de las alergias alimentarias. De acuerdo a estudios epidemiológicos se estima que la prevalencia oscila entre 2-8 % en la población adulta, y es la población infantil la que reporta cifras más elevadas entre 10-15 % [1]. Las alergias alimentarias son una de las enfermedades más estudiadas debido a su frecuencia y la gravedad de manifestaciones clínicas incluso cuando se ingieren pequeñas cantidades de alérgenos. Los alimentos que con más

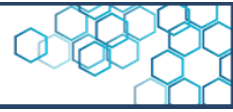
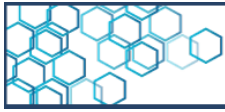


frecuencia inducen reacciones alérgicas son la leche, el huevo, el maní, los frutos secos, las frutas, el pescado, mariscos, la soya, el trigo y las legumbres. La importancia relativa de estos alimentos varía con la edad y el área geográfica, lo que viene determinado por las costumbres alimentarias, la aerobiología de la zona y las interacciones entre factores genéticos y medioambientales [2]. En Latinoamérica se necesita más información que permita adoptar medidas adecuadas de prevención, diagnóstico y terapéutica según la prevalencia. En nuestro país es poca la información epidemiológica que poseemos respecto a la sensibilización de alérgenos alimentarios y los síntomas asociados a su ingesta [3]. Un estudio realizado por Garmendia *et al.*, [4] que incluyó 93 pacientes de la consulta de alergia del Instituto de Inmunología Dr. Nicolás Bianco UCV, la frecuencia de reacciones graves al maní es muy baja, lo cual concuerda con la percepción de los médicos venezolanos los cuales refieren observar una muy baja prevalencia de alergia al maní en nuestro país. Por otra parte, la sensibilización al maní en pacientes atópicos y/o con urticaria en Venezuela, medida por pruebas cutáneas con extracto de maní es similar o superior a la registrada en otros países, sin embargo, el grado de reactividad parece ser menor. En un estudio realizado en Venezuela por Navarro *et al.*, [5] en el cual se compararon 56 pacientes con dermatitis atópica y 53 controles para determinar la relación entre dermatitis atópica, alergia alimentaria y síntomas gastrointestinales se encontró que, entre los pacientes con dermatitis, 45 (80 %) estaban sensibilizados a un alimento, siendo la leche de vaca el más frecuente (48 %) y los síntomas gastrointestinales se asociaron con la sensibilización [4]. Considerando este estudio de sensibilización IgE en Venezuela se confirma que existe una fuerte asociación entre los síntomas gastrointestinales,



la sensibilización alimentaria y la dermatitis atópica. Este estudio contrasta con los resultados del estudio Tassi en Brasil, donde la sensibilización alimentaria no mostró una fuerte correlación con los síntomas en pacientes con dermatitis atópica [5]. Lo cual resalta la necesidad de estudios multicéntricos en distintos países de Latinoamérica y la importancia del abordaje diagnóstico de las alergias alimentarias como parte del manejo y control de otras manifestaciones alérgicas [2].

La alergia alimentaria es un evento adverso para la salud que surge de la respuesta inmunitaria que se produce ante la exposición a un determinado alimento. Esta definición abarca las respuestas inmunitarias que son mediada por IgE, no mediada por IgE o una combinación de ambas y está de acuerdo con otras guías internacionales. Para el estudio de las alergias existen análisis *in vitro* entre los cuales se destacan las pruebas serológicas, que permite la determinación de inmunoglobulinas desencadenantes de las manifestaciones alérgicas, las mismas deben correlacionarse con la historia clínica y los análisis *in vivo*. Las pruebas de IgE específicas en suero basadas en el inmunoensayo enzimático de fluorescencia, el inmunoensayo enzimático quimioluminiscente y el inmunoensayo enzimático a menudo se eligen favorablemente en entornos clínicos debido a la capacidad de probar diferentes anticuerpos IgE específicos de alérgenos con una especificidad relativamente alta. Sin embargo, a menudo hay casos en los que a pesar de la detección de anticuerpos IgE específicos para alérgenos los pacientes no muestran síntomas de enfermedad alérgica [6]. Es en este tipo de pacientes en los que estos resultados falsos positivos pueden atribuirse a reactividad cruzada a epítopes de carbohidratos que son insignificantes desde el punto de



vista clínico [7]. La base estructural de los llamados determinantes de reacción cruzada de carbohidratos (CCD) son los oligosacáridos unidos a aminoácidos que forman el complejo de glicoproteínas [8]. Los pacientes que desarrollan IgE contra CCD de cualquier alérgeno reacciona con otros alérgenos que contienen glicosilación típica de plantas o insectos. Hasta una cuarta parte de todos los pacientes que se someten a pruebas de IgE específica presentan estas múltiples reacciones [9]. El problema radica en que la IgE anti-CCD, por lo que sabemos hoy, no tiene importancia clínica significativa, lo cual complica la interpretación de los reportes falsos positivos y condiciona a los médicos la necesidad de establecer no sólo correlación clínica-paraclínicos sino uso de otros ensayos *in vitro* o *in vivo* para contrastar los resultados [10]. Es por ello que debe considerarse la presencia de anticuerpos IgE anti-CCD como factor de interferencia analítica en las pruebas serológicas de IgE específica para alergias alimentarias y considerar la magnitud del impacto de éste en una cohorte de pacientes, donde cualquier prueba de IgE arrojará un resultado positivo, que, sin embargo, será falso positivo para la mayoría o todos los alérgenos.

Los determinantes de carbohidratos que se encuentran en las glicoproteínas de plantas, mamíferos no primates e invertebrados no se dan en los seres humanos, por lo que estos glicanos son altamente inmunogénicos y capaces de inducir una fuerte respuesta de anticuerpos. La presencia de un núcleo de fucosa ligado a 1,3 (plantas e insectos) y de xilosa ligada a b1,2 (plantas y helmintos) en los glicanos N es alta entre los alérgenos de plantas e invertebrados y muestra una reactividad cruzada de anticuerpos [10]. Los anticuerpos IgE anti-CCD se encuentran principalmente en individuos con sensibilizaciones

múltiples alérgenos de glicoproteínas vegetales. La presencia de anticuerpos IgE anti-CCD no se correlaciona con síntomas alérgicos clínicamente relevantes en la mayoría de los casos, si no en todos. Esto puede deberse a la presencia de anticuerpos IgG anti-CCD que actúan como anticuerpos bloqueantes [11, 12], así como se muestra en la Figura 1.

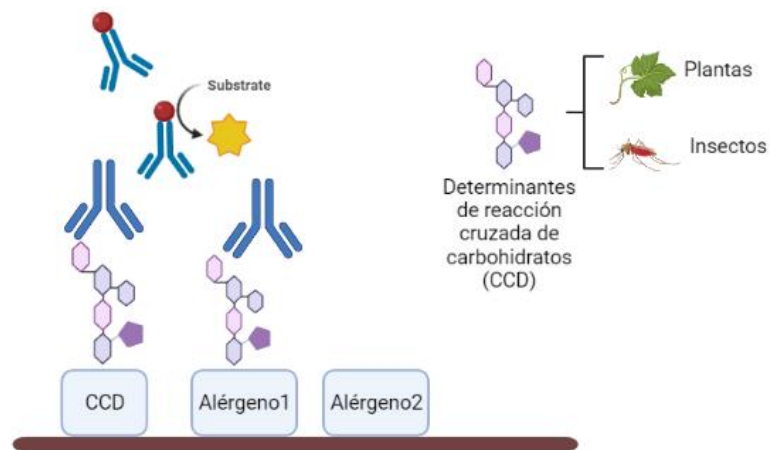
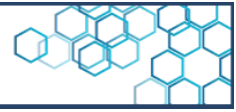
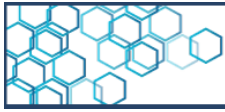


Figura 1. Principio de reacción cruzada por CCD. Los pacientes que desarrollan IgE contra CCD en cualquier alérgeno reaccionan con otros alérgenos que contienen glicosilación típica de plantas o insectos, por lo que a pesar de existir una unión antígeno anticuerpo esta no refleja la sensibilización al alérgeno en estudio sino una reacción cruzada que genera un falso positivo.

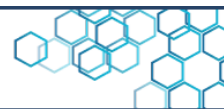
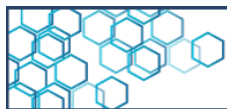
En la población mestiza venezolana no existen datos actualizados de la presencia de los CCD en las pruebas de IgE específica (IgEs) indicadas a pacientes con sospecha de alergias alimentarias, es por ello que se considera una necesidad evaluar la prevalencia de los CCD en los



análisis de IgE específica para panel de alimentos en población pediátrica y adulta mestiza venezolana, esto contribuirá con la interpretación más confiable de los resultados y favorecerá el abordaje diagnóstico y terapéutico. Con base en lo anteriormente expuesto se decidió realizar un estudio de investigación donde se determinó la prevalencia de los CCD en las pruebas de IgE específica para alimentos en pacientes mestizos venezolanos que acudieron al servicio de laboratorio del Instituto de Inmunología Dr. Nicolás E. Bianco C. de la Universidad Central de Venezuela, centro nacional de referencia de inmunología clínica con impacto internacional para el estudio de enfermedades alérgicas, autoinmunes e inmunodeficiencias. Este estudio fue aprobado por el comité de bioética de dicha institución y no ameritó el uso de consentimiento informado dado que las muestras y reportes incluidos fueron tomados de la base de datos central del servicio de laboratorio, respetándose la confidencialidad y el anonimato de los pacientes, considerándose los factores de importancia para la evaluación de los mismos ingresados al momento de toma de muestra como edad y sexo.

2. Metodología

Se realizó un estudio de campo observacional descriptivo corte transversal prospectivo de serie de casos, que incluyó una muestra de 100 pacientes mestizos venezolanos que acudieron al servicio de laboratorio del Instituto de Inmunología Dr. Nicolás E. Bianco C. UCV en los períodos entre enero-abril 2023, sin distinción de edad ni sexo. Se les practicó una punción venosa para obtener 1 tubo seco o tapa roja



de 2-3 mL de sangre periférica. Dicha muestra fue distribuida para los siguientes procedimientos: Análisis y cuantificación de IgE total por técnica de ELISA y análisis y cuantificación de IgE específica para alimentos según múltiplex Polycheck Allergy (panel de 20 alimentos Venezuela food) (Figura 2). A fin de facilitar el análisis de los resultados obtenidos, se distribuyeron los pacientes por sexo, estableciéndose 2 grupos: femenino y masculino.

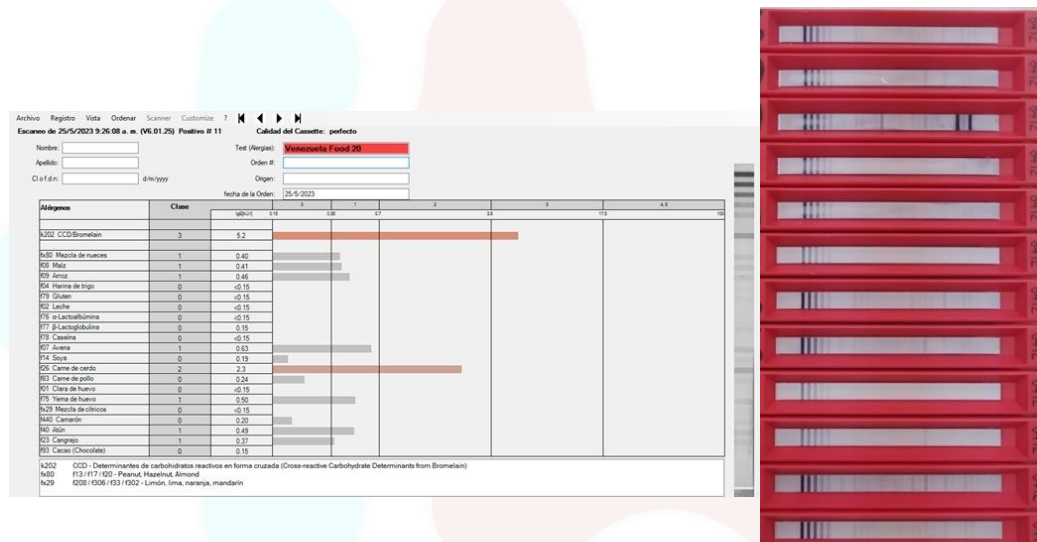
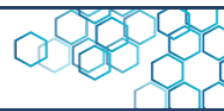
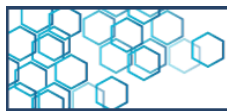


Figura 2. Unión de IgEs presente en suero de pacientes contra alérgenos alimentarios y CCD. Lectura de panel Venezuela Food 20. Polycheck Allergy

Este trabajo no ameritó financiamiento externo, se procedió a realizar los ensayos según las regulaciones de la declaración de Helsinki, las muestras utilizadas fueron tomadas de la base de datos registrada en el sistema de laboratorio de la institución según ingreso del paciente en el período de estudio y estuvo bajo la coordinación de la M.Sc.



Soriuska Mayora del Instituto de Inmunología Dr. Nicolás E. Bianco C. UCV.

Para el análisis de los datos, se aplicaron las técnicas de estadística descriptiva, se representaron las tablas y gráficas de las frecuencias absolutas y relativas. Los cálculos y comparaciones necesarias se realizaron con el programa Microsoft Excel versión 16.73. Se calculó la media aritmética y la desviación estándar para las variables continuas; en el caso de las variables nominales (sexo) se calcularon sus frecuencias y porcentajes. Las correlaciones entre presencia de IgE anti-CCD y diferentes alérgenos alimentarios, así como sexo y edad se evaluaron mediante el coeficiente de correlación de Pearson para un valor de $P < 0,05$ que se consideró estadísticamente significativo.

3. Resultados

La muestra estuvo constituida por 100 pacientes mestizos venezolanos que acudieron al servicio de laboratorio sin distinción de edad y sexo, para la realización de niveles séricos de IgE total y análisis de panel de IgE específica para alérgenos alimentarios, cuyo reporte de interpretación se ilustra en la Tabla 1.

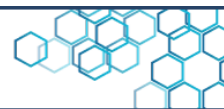
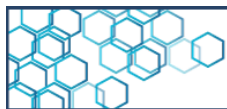


Tabla 1. Interpretación de concentraciones de IgE específica para alérgenos alimentarios según Polycheck Allergy.

Clase	Concentración	Detección de anticuerpos
0	Menos 0,35	No se detectaron anticuerpos
1	0,35 a menos 0,7	Detección muy débil
2	0,7 Hasta menos 3,5	Detección leve
3	3,5 Hasta menos 17,5	Detección clara
4	17,5 Hasta menos 50	Detección fuerte
5	50 Hasta menos 100	Detección muy fuerte
6	Más de 100	Títulos extremadamente altos

*Concentración UI/L.

La mayoría de los pacientes no mostraron niveles significativos de IgE específica para alérgenos alimentarios (Tabla 2), sin embargo 34 % tuvieron positividad de CCD (Figura 3), observándose un predominio del sexo masculino en un 53 % [18] (Figura 4 y 5).

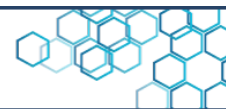
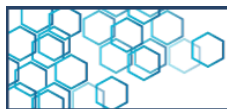


Tabla 2. Características de los pacientes venezolanos.

Características	N	Porcentaje
Sexo		
- Femenino	49	49 %
- Masculino	51	51 %
Edad		
Media	17.5 años	
< 18 años (Pediátricos)	69	69 %
>18 años (Adultos)	31	31 %
Concentración de IgE total (UI/mL)		
Promedio		
- Población total	149	
- < 18 años	138	
- > 18 años	151	
Número de alérgenos positivos:		
- Ninguno	61	61 %
- 1 alérgeno	14	14 %
- Múltiples alérgenos	25	25 %
Positividad a los CCD (UI/L)		
- < 0,35 negativo	55	55 %
- 0,35 – 0,70 detección débil	11	11 %
- 0,70 – 100 positivos	34	34 %
Positividad de alérgenos independiente de CCD (UI/L)		
39 pacientes		
- Nueces	10	25,6 %
- Maíz	8	20,5 %
- Arroz	6	15,4 %
- Harina de trigo	7	17,9 %
- Gluten	4	10,3 %
- Soya	4	10,3 %
- Cítricos	7	17,9 %
- Leche de vaca	1	2,6 %
- Cerdo	25	64,1 %
- Pollo	2	5,1 %
- Cacao	5	12,8 %
- Avena	11	28,2 %
- Camarón	10	25,6 %
- Cangrejo	17	43,6 %
- Lactoglobulina	1	2,6 %
- Clara de huevo	1	2,6 %
- Yema de huevo	4	10,3 %

Nota: Población pediátrica < 18 años, Adultos > 18 años.

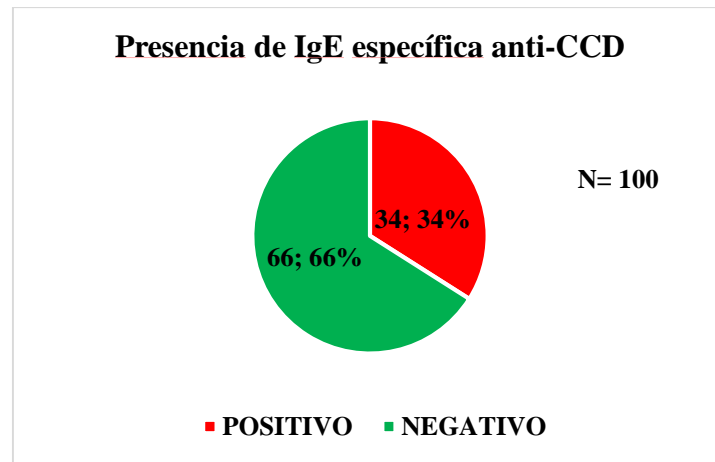


Figura 3. Presencia de IgE específica anti-CCD. En la figura se muestra la distribución de los pacientes según positividad de CCD en panel de IgE específica alérgenos alimentarios, un tercio de la muestra presentaba positividad.

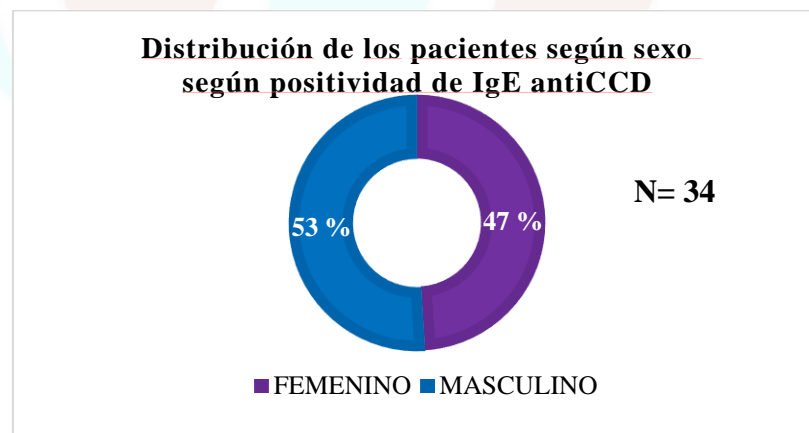


Figura 4. Distribución de los pacientes según sexo. En la figura se muestra la distribución de los pacientes según positividad de CCD en panel de IgE específica alérgenos alimentarios en relación al sexo, observándose un predominio del sexo masculino 53 % [18].

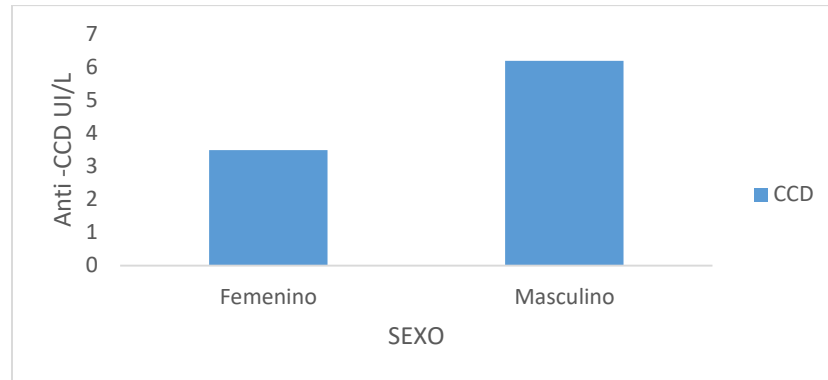


Figura 5. Promedio de anticuerpos anti-CCD según el sexo n=100. En la figura se muestra el promedio de los anticuerpos anti CCD (UI/L) en la población masculina (6.2 UI/L) y femenina estudiada (3.5 UI/L), observándose concentraciones más altas en los individuos del sexo masculino r^2 0,3513 $p < 0.0001$.

Respecto a la relación entre presencia de IgE anti-CCD y alérgenos alimentarios específicos, se observó una correlación positiva estadísticamente significativa con frutos secos como las nueces ($F = 26,87$; $p = <0,0001$; $r^2 = 0,2152$) y algunos cereales como maíz ($F = 34,25$; $p = <0,0001$; $r^2 = 0,259$), avena ($F = 23,07$; $p = <0,0001$; $r^2 = 0,190$) y trigo ($F = 33,41$; $p = <0,0001$; $r^2 = 0,254$) (Figura 6).

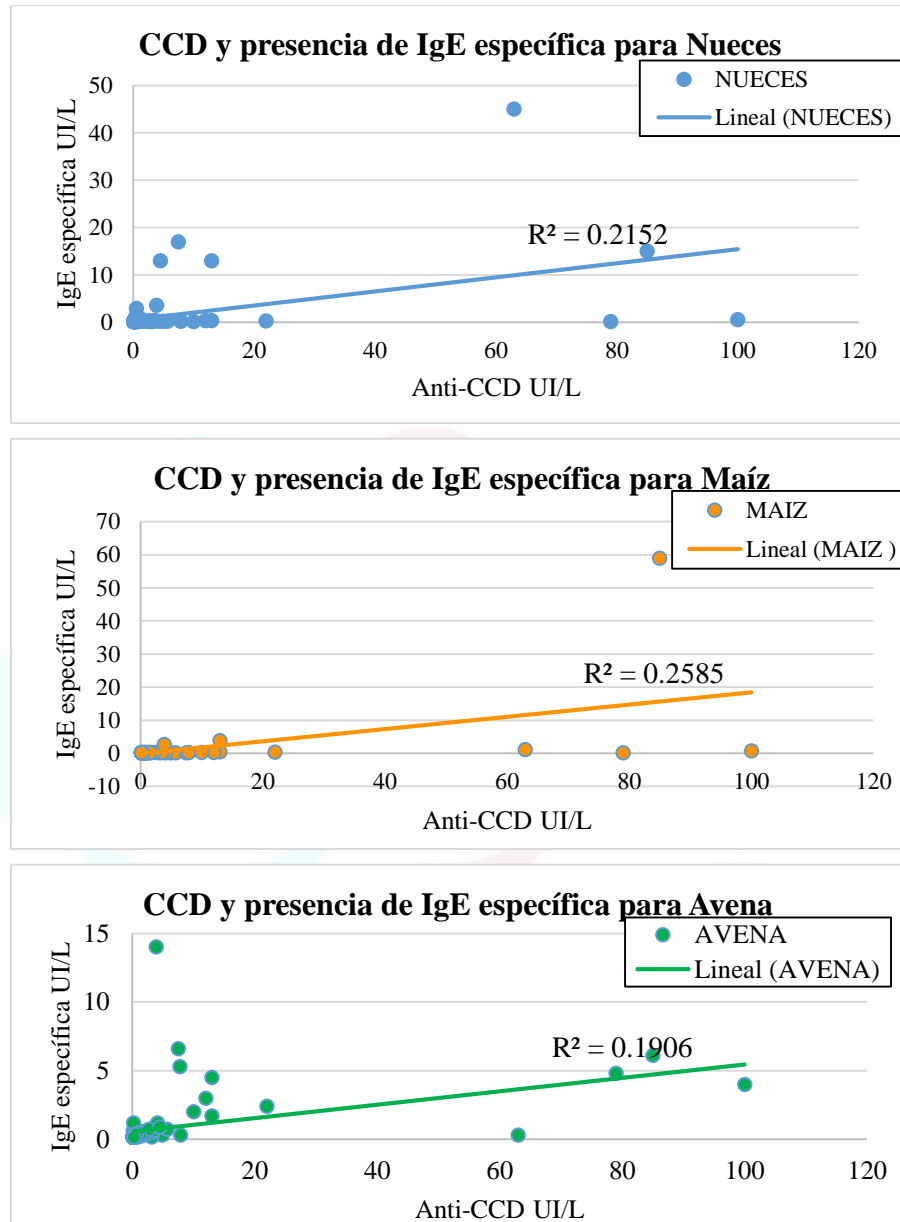


Figura 6. Correlación de positividad de los CCD y presencia de IgE específica para alérgenos alimentarios. En la figura se muestra la distribución de los pacientes según positividad de CCD en relación a la presencia de IgE específica para alérgenos alimentarios, destacándose la positividad a nueces ($F = 26,87$; $p < 0,0001$; $r^2 = 0,2152$), maíz ($F = 34,25$; $p < 0,0001$; $r^2 = 0,259$), avena ($F = 23,07$; $p < 0,0001$; $r^2 = 0,190$) y trigo ($F = 33,41$; $p < 0,0001$; $r^2 = 0,254$) dentro de los asociados a presencia de CCD.

En la figura se muestra la distribución de los pacientes según positividad de CCD en relación a la presencia de IgE específica para alérgenos alimentarios, destacándose la positividad a nueces ($F = 26,87$; $p = <0,0001$; $r^2 = 0,2152$), maíz ($F = 34,25$; $p = <0,0001$; $r^2 = 0,259$), avena ($F = 23,07$; $p = <0,0001$; $r^2 = 0,190$) y trigo ($F = 33,41$; $p = <0,0001$; $r^2 = 0,254$) dentro de los asociados a presencia de CCD. relación a coexistencia de CCD y la sensibilidad hacia algún alérgeno alimentario, se reportó una mayor prevalencia en población pediátrica < 18 años (27: 79,4 %) (Figura 7).

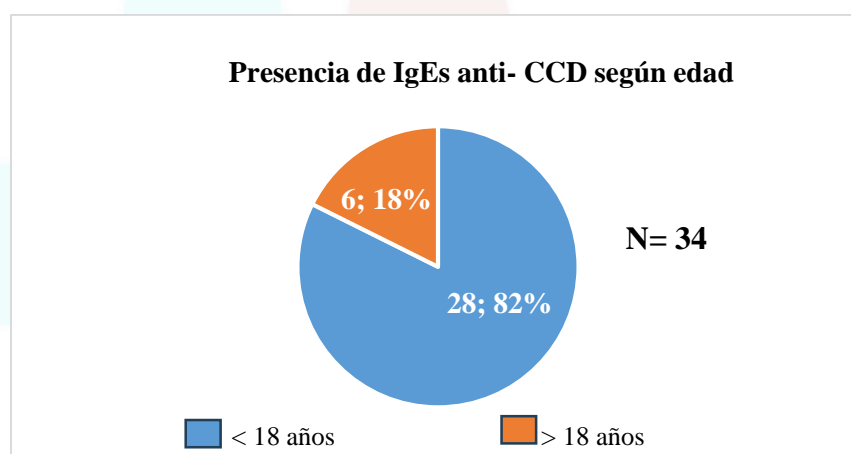
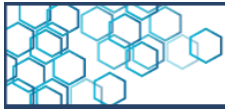
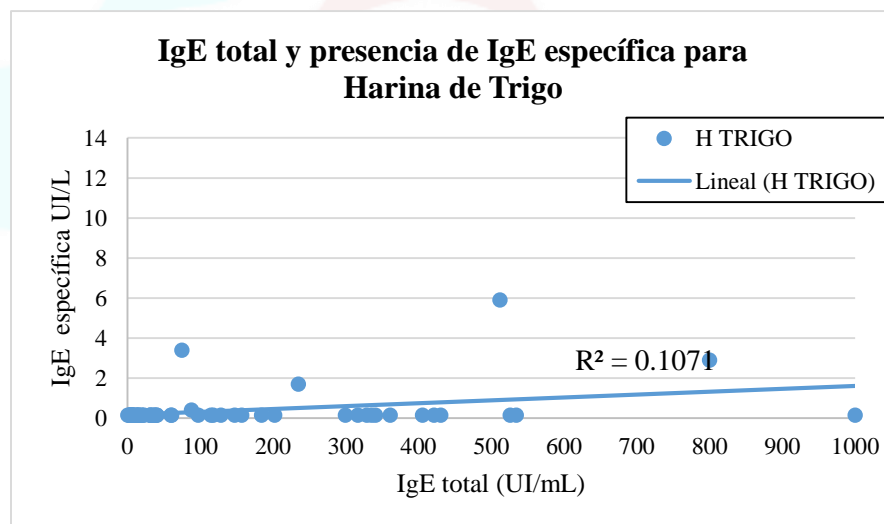
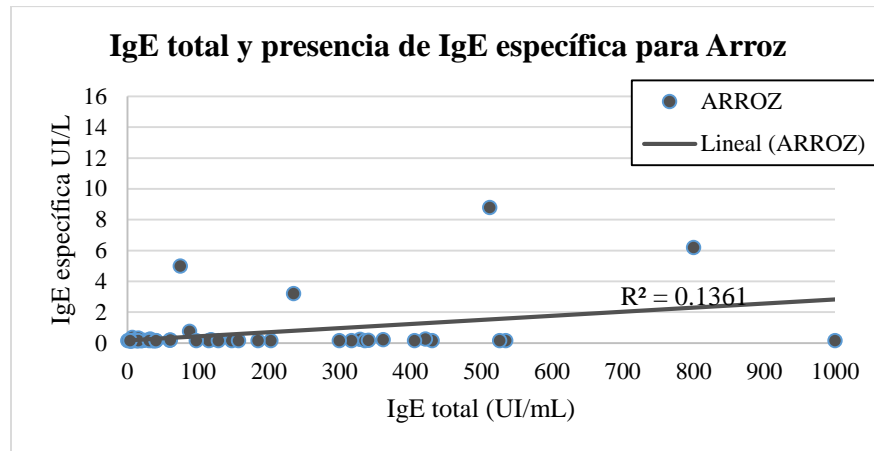


Figura 7. Distribución de los pacientes según edad y positividad a CCD. En la figura se muestra la distribución de los pacientes según positividad de CCD en panel de IgE específica alérgenos alimentarios en relación al grupo etario, observándose una prevalencia de CCD mayor en población pediátrica < 18 años (28: 82 %).

Finalmente se evaluó la correlación entre concentraciones de IgE total y positividad de IgE específica para alérgenos alimentarios, observándose una correlación positiva estadísticamente significativa con cereales: arroz ($F = 8,976$; $p = <0,004$; $r^2 = 0,36$), trigo ($F = 6,838$; $p = <0,004$; $r^2 = 0,36$).



= <0,0114; $r^2 = 0,107$, gluten ($F = 4,203$; $p = 0,045$; $r^2 = 0,068$) y soya ($F = 15,7$; $p = 0,0002$; $r^2 = 0,216$) (Figura 8).



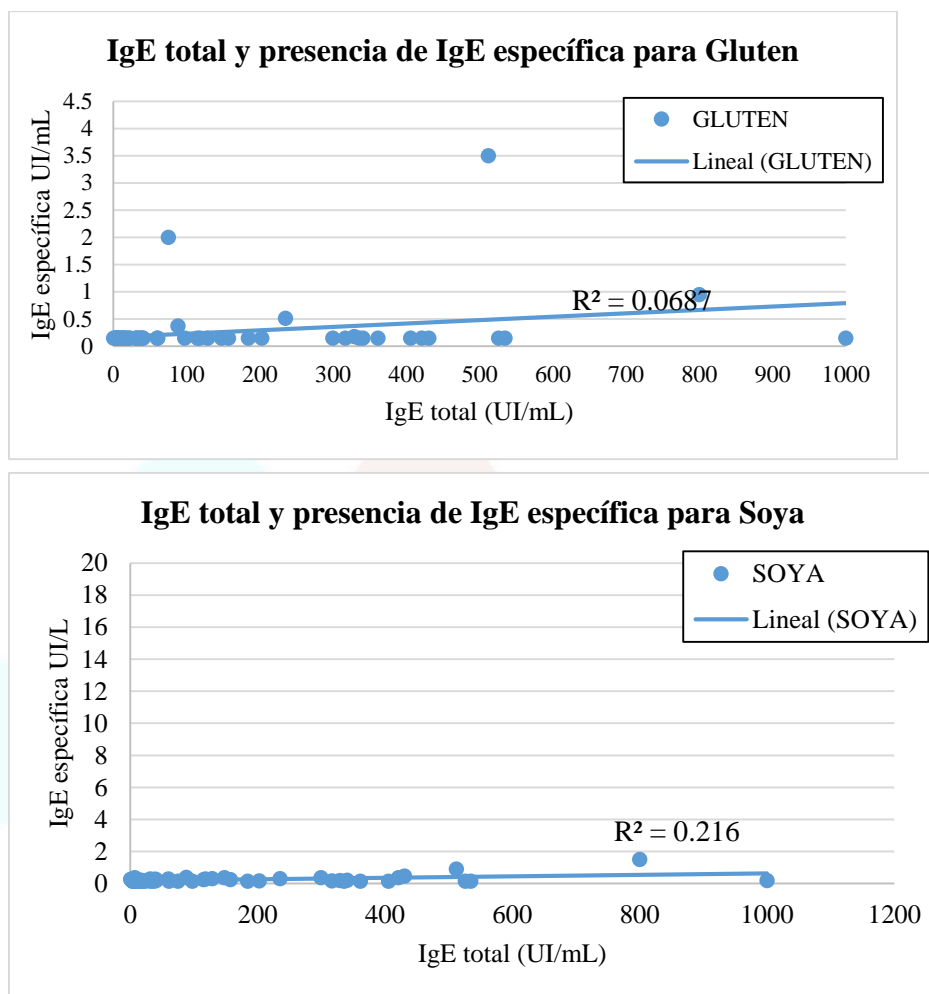
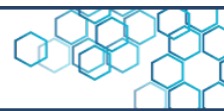
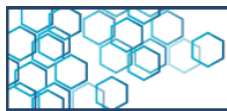
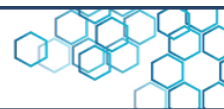
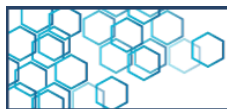


Figura 8. En la figura se muestra la correlación entre las concentraciones de IgE total y la positividad de IgE específica para alérgenos alimentarios, destacándose la positividad para el arroz ($F = 8,976$; $p = <0,004$; $r^2 = 0,36$), trigo ($F = 6,838$; $p = <0,0114$; $r^2 = 0,107$), gluten ($F = 4,203$; $p = 0,045$; $r^2 = 0,068$) y soya ($F = 15,7$; $p = 0,0002$; $r^2 = 0,216$), los cuales estuvieron asociados con la presencia de CCD.

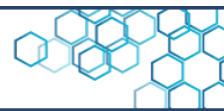
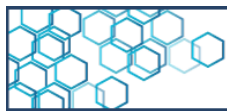


4. Discusión

En este estudio realizado en Caracas, Venezuela; el 39 % de los pacientes incluidos presentó positividad para alguno de los alérgenos alimentarios evaluados en el panel, estando sensibilizados en mayor medida al cerdo (25: 64 %), cangrejo (17: 43,6 %), avena (11: 28 %) seguidos del camarón (10: 25,6 %), nueces (10: 23 %), maíz (8: 20,5 %), harina de trigo (7: 17,9 %), arroz (6: 15 %) y cacao (5: 12,8 %); los niveles de IgEs de estos alérgenos se concentraron en las clases 2-3 constituyendo el 87,5 %. Estos resultados difieren con el estudio realizado por Garmendia *et al.* [4] en la institución donde las pruebas cutáneas reportaron positividad a mariscos, pescado y huevo por orden de frecuencia, lo cual refleja las probables modificaciones en la dieta de la población venezolana. Se detectó IgEs contra CCD en el 34 % (34) de todos los pacientes evaluados (100). Respecto a la positividad de IgEs alérgenos y la cosensibilización a CCD, el 69 % (69) de los pacientes que presentaban positividad a algún alérgeno alimentario mostraron también positividad anti-CCD, con sensibilidad en mayor medida a nueces y cereales, tales como maíz, arroz, harina de trigo y avena, en este sentido, se cree que los N-glucanos provocan un amplio espectro de reactividad cruzada que se extiende más allá de los límites de la familia de las proteínas. Un estudio realizado en China por Luo *et al.* [13], mostró resultados similares donde se encontró presencia de CCD en el 46 % de los sujetos evaluados y una coexistencia con positividad de IgEs a polen y semillas en un 69 %, dicha sensibilidad alérgenos alimentarios de polen y semillas se volvieron negativos posteriores a la inhibición de los CCD [14]. Es bien conocido que una IgE positiva a un

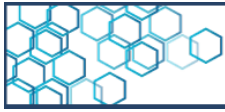


alérgeno dado no puede traducirse siempre en alergia clínica. La reactividad cruzada entre epítopos homólogos expresados en diferentes alérgenos es una razón potencial para la detección de IgE específica clínicamente irrelevante. La reactividad cruzada basada en glicanos es diferente de la reactividad cruzada basada en proteínas porque el grado y la estructura fina de la glicosilación es variable entre las glicoproteínas, incluso a nivel de una sola célula. El consumo de cereales como maíz, trigo, arroz y avena forma parte importante de la dieta de la población venezolana, de allí que la positividad a CCD está asociada a la determinación de IgEs a estos alérgenos alimentarios. Se debe prestar atención al uso de inhibidores de CCD en el diagnóstico de alergias *in vitro* debido a su importancia en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades alérgicas. En relación a la edad de los pacientes con positividad a algún alérgeno en su mayoría pertenecían a la población adulta, mayor a 18 años, siendo en esta edad la de más alta la prevalencia de alergias alimentarias según estadísticas mundiales [15]. En cuanto, la coexistencia con IgEs anti-CCD y cereales (maíz, trigo, arroz y avena) fue significativamente mayor en población infantil o menor a 18 años (27: 79,4 %) esto debido al tipo de alimentación rica en cereales en la edad pediátrica, así como la reactividad a los CCD presentes en alérgenos alimentarios de plantas y polen, en lugar de la proteína misma y a la similitud filogenética de especies alérgicas, recordando que son éste grupo de alimentos a los cuales se expone los niños al iniciar la alimentación complementaria poniéndose en juego la tolerancia de la reactividad cruzada a carbohidratos en esta edad por su similitud además con epítopos autólogos [3, 16]. Varios estudios sugieren que la inhibición de CCD es una opción viable para mitigar la influencia de los anticuerpos anti-



CCD y para aumentar la confiabilidad de las pruebas de IgE alérgenos específicos, particularmente en la sensibilización múltiple [17, 18]. Referente a la presencia de CCD y el sexo, de los 34 pacientes que mostraron positividad de IgEs contra CCD un 53 % correspondió a sexo masculino y el 47 % al sexo femenino [19-21], algunos estudios realizados en adultos no muestran diferencias significativas en la sensibilidad alérgenos alimentarios, sin embargo, estudios realizados en pacientes pediátricos si reportan mayor incidencia de sensibilidad alimentaria en el sexo masculino independientemente del alérgeno asociado [22, 24].

Resulta importante señalar que se intentó inhibir la reacción cruzada observada en una parte de las muestras con el uso del agente bloqueante facilitado por el fabricante (Polychex), sin embargo, este no resultó efectivo ya que no se evidenció diferencia significativa entre los resultados obtenidos pre y post uso del mismo en las muestras evaluadas, por lo que es necesario realizar pruebas adicionales con otros compuestos que permitan explicar la razón por la cual el reactivo no genera los resultados esperados cuando es evaluado con el panel diseñado para la población venezolana. Dado a que, debido a la dieta típica de nuestra nación y la región caribeña, nuestra población está más expuesta a antígenos sacáridos que pudieran generar anticuerpos contra CCD que otras poblaciones, se requieren inhibidores más específicos o potentes. De igual forma debemos reconocer que este estudio presentó varias limitaciones, entre las cuales se destaca los costes personales a los pacientes y la disponibilidad de todos los resultados en una sola sesión analítica. Asimismo, no se contó con las características clínicas que presentaban los pacientes incluidos en el estudio ni el reporte de pruebas *in vivo* (pruebas epicutáneas)

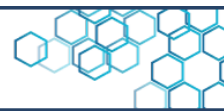
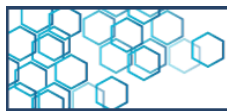


realizadas por el personal médico, lo cual dificulta la interpretación de las pruebas serológicas y su relevancia clínica. Mientras en otros países, sobre todo del continente europeo, la detección de los CCD y su participación en la correcta interpretación de los resultados de paneles para la evaluación serológica de IgE específica ha sido estudiada, en Venezuela el uso de estas pruebas ha sido de reciente data por lo que aún se desconoce el comportamiento y rendimiento de la prueba para nuestra población cuya dieta y factores socio culturales son diferentes.

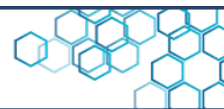
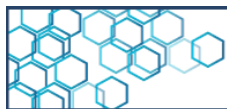
4. Conclusiones

La medición serológica de los anticuerpos IgE específicos de alérgenos proporciona al clínico una medida del perfil de sensibilización alérgica de un paciente. Es decir, un resultado positivo de IgE alérgeno-específica representa un estado de sensibilización alérgica (riesgo de enfermedad alérgica) pero no una prueba de enfermedad alérgica. Una respuesta positiva de anticuerpos IgE sólo es clínicamente relevante en el caso de que haya síntomas alérgicos correspondientes definidos objetivamente que estén asociados temporalmente con una exposición al alérgeno alimentario conocida.

La reactividad cruzada de IgEs contra CCD es importante por varias razones, en primer lugar, desde el punto de vista clínico para conocer patrones de reactividad cruzada y patrones de sensibilidad clínico. En segundo lugar, la reactividad cruzada de IgE por su base



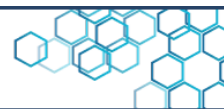
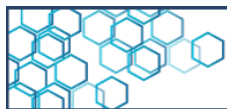
inmunológica en general respuesta T independiente y de anticuerpos con baja avidéz, resulta de interés en relación con la regulación de la sensibilización alérgica y, por último, predecir la reactividad cruzada permite identificar la posible sensibilidad a nuevos alérgenos alimentarios. Estructuras de CCD presentes en glicoproteínas de plantas e himenópteros se ha reconocido que provocan la síntesis de IgEs que carece de actividad biológica y que dificultan la interpretación de la serología para el diagnóstico de enfermedades alérgicas. La explicación más probable a la falta de relevancia clínica es que deben buscarse en términos de valencia del epítipo y baja afinidad. Es por ello que el CCD presente en el polen y los alérgenos alimentarios como frutos secos y cereales puede conducir a la producción de IgE específica anti-CCD y causar una prueba falsa positiva en el resultado de los alérgenos relevantes. Establecer la prevalencia de los CCD en población venezolana, resulta de relevancia en el abordaje diagnóstico no sólo de las alergias alimentarias y la coexistencia de IgEs alérgenos de alimentos de amplio consumo en el país, sino que promueve el estudio de éstos en los aerolérgenos con importancia clínica según nuestra geografía para favorecer la orientación a los clínicos y reducir las indicaciones de dietas de eliminación que no condicionan beneficios nutricionales a los pacientes y que pueden afectar de gran manera el estilo de vida de los mismos. Finalmente, recomendamos la realización de estudios de prevalencia de CCD en pruebas de IgEs para aerolérgenos, la introducción de los inhibidores de los CCD en la rutina de pruebas serológicas para mejorar la precisión diagnóstica de las enfermedades alérgicas y la realización estudios que incluya población de diferentes regiones del país donde se considere la diferencia gastronómica, las particularidades geo-climáticas y su impacto en la



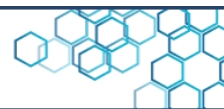
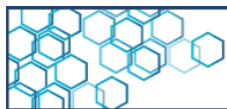
coexistencia de CCD y sensibilidad alérgenos alimentarios. Las expectativas para resolver la interferencia analítica de los CCD en las pruebas de alergia *in vitro* se encuentran centradas en la posibilidad de realizar los análisis con preparaciones de carbohidratos puros, aislados del correspondiente glicoalérgeno o de síntesis, una vez determinadas las estructuras moleculares a las que se atribuye el posible papel alérgico.

5. Referencias

- [1] Álvarez J, Hernández L, Marrugo C. Factores epidemiológicos en la inmunopatogénesis de la alergia a los alimentos. *Salud Uninorte*. 2009, 25 (2): 258-279.
- [2] Sánchez J, Sánchez A. Epidemiology of food allergy in Latin America. *Allergol. Immunopathol. (Madr)*. 2015, 43 (2): 185-95. doi: 10.1016/j.aller.2013.07.001.
- [3] Zubeldia J, editor. El libro de las enfermedades alérgicas. 2° Edic. Bilbao: Fundación BBVA; 2021.
- [4] Garmendia J, Terysol X, Rodríguez G, Seyeddi R, Tassinari P, Bianco N. Sensibilización al maní en pacientes venezolanos con enfermedades atópicas y/o urticaria. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2012, 35 (2): 36-39.
- [5] Navarro D, López C, Villalobos D, Flores L, Rodríguez R, González L, Martínez, M. Gastrointestinal symptoms in children with atopic dermatitis and its association with food allergy. *Arch. Venezolanas Puericult. Pediatr*. 2004, 67 (4): 181-186.
- [6] Urisu A, Ebisawa M, Mukoyama T, Morikawa A, Kondo N. Japanese Guideline for Food Allergy. *Allergol. Int*. 2011, 60(2): 221-36. doi: 10.2332/allergolint.11-rai-0329.



- [7] Yokoi H, Yoshitake H, Matsumoto Y, Kawada M, Takato Y, Shinagawa K, Sakurai H, Saito K. Involvement of cross-reactive carbohydrate determinants-specific IgE in pollen allergy testing. *Asia Pac. Allergy*. 2017, 7(1): 29-36. doi: 10.5415/apallergy.2017.7.1.29.
- [8] Piccione M, DeBoer D. Serum IgE against cross-reactive carbohydrate determinants (CCD) in healthy and atopic dogs. *Vet. Dermatol*. 2019, 30(6):507. doi: 10.1111/vde.12799.
- [9] Commins SP, Platts-Mills TA. Allergenicity of carbohydrates and their role in anaphylactic events. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2010; 10: 29-33. doi: 10.1007/s11882-009-0079-1.
- [10] Holzweber F, Svehla E, Fellner W, Dalik T, Stubler S, Hemmer W, Altmann F. Inhibition of IgE binding to cross-reactive carbohydrate determinants enhances diagnostic selectivity. *Allergy*. 2013, 68(10): 1269-77. doi: 10.1111/all.12229.
- [11] Jin C, Hantusch B, Hemmer W, Stadlmann J, Altmann F. Affinity of IgE and IgG against cross-reactive carbohydrate determinants on plant and insect glycoproteins. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2008, 121(1): 185-190.e2. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.047.
- [12] Kamath SD, Bublin M, Kitamura K, Matsui T, Ito K, Lopata AL. Cross-reactive epitopes and their role in food allergy. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2023, 151(5): 1178-90.
- [13] Luo W, Huang H, Zheng P, Zheng J, Sun B. CCD Inhibition Test Can Improve the Accuracy of the Detection of Pollen and Seed Food Allergen-Specific IgE in Southern China. *J. Asthma Allergy*. 2021, 14:439-47. doi: 10.2147/JAA.S302920.
- [14] Commins S. Carbohydrates as Allergens. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2015, 15(1): 492. doi: 10.1007/s11882-014-0492-y.
- [15] Dramburg S, Hilger C, Santos A, Vecillas L, Aalberse R, Acevedo N, Aglas L, Altmann F, Arruda K, Asero R, Ballmer B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilo M, Blank S, Bosshard P, Breiteneder H, Brough H, Bublin M, Campbell D, Caraballo L, Caubet J, Celi G, Chapman M, Chruszcz M, Custovic A, Czolk R, Davies J, Douladiris N, Eberlein B,



Ebisawa M, Ehlers A, Eigenmann P, Gadermaier G, Giovannini M, Gomez F, Grohman R, Guillet C, Hafner C, Hamilton R, Hauser M, Hawranek T, Hoffmann H, Holzhauser T, Lizuka T, Jacquet A, Jakob T, Janssen-Weets B, Jappe U, Jutel M, Kalic T, Kamath S, Kespohl S, Kleine-Tebbe J, Knol E, Knulst A, Konradsen J, Korošec P, Kuehn A, Lack G, Le T, Lopata A, Luengo O, Mäkelä M, Marra A, Mills C, Morisset M, Muraro A, Nowak-Węgrzyn A, Nugraha R, Ollert M, Palosuo K, Pastorello E, Patil S, Platts-Mills T, Pomés A, Poncet P, Potapova E, Poulsen L, Radauer C, Radulovic S, Raulf M, Rougé P, Sastre J, Sato S, Scala E, Schmid J, Schmid P, Schrama D, Sénéchal H, Traidl C, Valverde M, Van Hage M, Van Ree R, Verhoeckx K, Vieths S, Wickman M, Zakzuk J, Matricardi P, Hoffmann K. EAACI Molecular Allergology User's Guide 2.0. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2023, 34(Suppl. 28): e13854. doi:10.1111/pai.13854.

[16] Sánchez A, Sánchez J, Cardona R. Resultados y limitaciones de los estudios epidemiológicos sobre alergia alimentaria. Enfoque en ciudades del trópico. *Rev. Alerg. México.* 2019, 66(1): 9-17. doi: 10.29262/ram.v66i1.340.

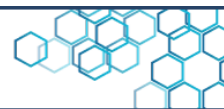
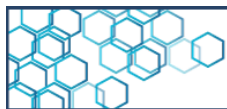
[17] Altmann F. The Role of Protein Glycosylation in Allergy. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007, 142(2): 99-115. doi: 10.1159/000096114.

[18] Aalberse R, Akkerdaas J, Van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy.* 2001, 56(6): 478-90. doi: 10.1034/j.1398-9995.2001.056006478.

[19] Kaulfürst-Soboll H, Mertens M, Brehler R, Von Schaewen A. Reduction of Cross-Reactive Carbohydrate Determinants in Plant Foodstuff: Elucidation of Clinical Relevance and Implications for Allergy Diagnosis. Chatenoud L, editor. *PLoS ONE.* 2011, 6(3): e17800.

[20] Grzywnowicz M, Majsiak, E, Gawel J, Miśkiewicz, K, Doniec, Z., Kurzawa R. Inhibition of Cross-Reactive Carbohydrate Determinants in Allergy Diagnostics. In: Pokorski, M. (eds) *Clinical Medicine Research. Advances in Experimental Medicine and Biology.* 2018, 1116: 75-79. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/5584_2018_266.

[21] Chen H, Jiang Q, Yang Y, Zhang W, Yang L, Zhu R. Cross-Reacting Carbohydrate Determinants Inhibitor Can Improve the Diagnostic



Accuracy in Pollen and Food Allergy. *J. Asthma Allergy*. 2022, 15: 713-25.
doi: 10.2147/JAA.S363206.

[22] Bedolla M, Torres N, Contreras U, Hernández D, Bedolla T, Robles M, Morales J. Alta prevalencia de sensibilización a alimentos en adultos con enfermedades alérgicas residentes en la zona metropolitana de Guadalajara. *Rev. Alerg. México*. 2017, 64(1): 66-75.
<https://doi.org/10.29262/ram.v64i1.239>.

[23] Nuñez M, Marugan J. Alergia alimentaria mediada por IgE en la infancia. Estudio descriptivo. 2018.
<http://uvadoc.uva.es/handle/10324/3114>.

[24] Petriz N, Antonietti C, Parente C, Mehaudy R, Parrales M, Ursinob F, Jaureguic M, Orsib M, Parisi C. Estudio epidemiológico de alergia alimentaria en una población de niños argentinos. *Arch. Argent. Pediatr*. 2020, 118(6): 418-422.