

Capilaroscopía, una nueva manera de entender el metabolismo; diagnóstico en tiempo real, de la reacción de maillard y su implicación en la resistencia a la insulina y a la leptina

Capillaroscopy, a new way to understand metabolism; Real-time diagnosis of maillard's reaction and it's insulin and leptin resistance implication

Victor Alfonso Abuadili Garza
Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)



Vitalia
Revista Científica y Académica

DOI: <https://doi.org/10.61368/r.s.d.h.v6i3.819>

Capilaroscopía, una nueva manera de entender el metabolismo; diagnóstico en tiempo real, de la reacción de maillard y su implicación en la resistencia a la insulina y a la leptina

Capillaroscopy, a new way to understand metabolism; Real-time diagnosis of maillard's reaction and it's insulin and leptin resistance implication

Victor Alfonso Abuadili Garza¹abuadili@yahoo.com.mx<https://orcid.org/0009-0004-5466-1880>Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)
México

Fecha de recepción: 17-06-2025 Fecha de aprobación: 21-07-2025

RESUMEN:

Hoy es imperante, tomar acciones que controlen la pandemia de las Enfermedades Crónico-Degenerativas, ya que el Síndrome Metabólico, es el mayor problema de salud pública a nivel mundial. Sabemos que, entre los factores causales de las enfermedades, destacan diversos mecanismos fisiopatológicos, que participan en la génesis de las enfermedades. Estudios experimentales y clínicos han documentado que las Reacciones de Pardeamiento No Enzimático como lo son la Reacción de Pirolisis y la Reacción de Maillard, conducen a la formación de pigmentos de naturaleza coloidal que se adhieren a la pared celular, generando un círculo vicioso a través de la formación de un Estado Proinflamatorio, que a su vez, genera una reacción autoinmune en los receptores celulares, que en concatenación con radicales libres de diferentes especies reactivas y acidez celular, generan una condensación no enzimática de lipoproteínas de baja densidad que se acumulan alrededor de las células, generando con ello la resistencia a la insulina en un periodo de 72 horas. Muchos estudios se han hecho para determinar la participación de la Reacción de Maillard en el cuerpo humano, todos ellos in vitro, y de forma experimental para demostrar esta participación, poco se ha avanzado en técnicas no invasivas al respecto, y por ende la comprobación in vivo, ha sido poco estudiada. El presente trabajo tiene por objeto, establecer La Prueba de Capilaroscopía, como una prueba para el Diagnóstico Metabólico, que permite ver las reacciones químicas implicadas en la Reacción de Maillard, in vivo, en tiempo real, de forma no invasiva. El objetivo de esta investigación es el actualizar los conocimientos sobre los Procesos de Pardeamiento No Enzimático (en específico los de la Reacción de Maillard), establecer los criterios para la identificación de las Reacciones Químicas implicadas mediante el Sistema de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico (Sistema ATDM).

Palabras Clave: capilaroscopía, reacción de maillard, glicación, diagnóstico metabólico, resistencia a la insulina

¹ Autor PrincipalCorrespondencia: abuadili@yahoo.com.mx

ABSTRACT

Today, it is imperative to take action to control the pandemic of chronic degenerative diseases, since metabolic syndrome is the largest public health problem worldwide. We know that among the causal factors of these diseases, various pathophysiological mechanisms stand out, which participate in their genesis. Experimental and clinical studies have documented that non-enzymatic browning reactions, such as the pyrolysis reaction and the Maillard reaction, lead to the formation of colloidal pigments that adhere to the cell wall, generating a vicious cycle through the formation of a proinflammatory state. This, in turn, generates an autoimmune reaction in cell receptors. This, in conjunction with free radicals of different reactive species and cellular acidity, generates a non-enzymatic condensation of low-density lipoproteins that accumulate around cells, thereby generating insulin resistance within a 72-hour period. Many studies have been conducted to determine the role of the Maillard Reaction in the human body, all *in vitro*, and experimentally to demonstrate this role, little progress has been made in non-invasive techniques in this regard, and therefore *in vivo* verification has been little studied. The present work aims to establish the Capillaroscopy Test as a test for Metabolic Diagnosis, which allows viewing the chemical reactions involved in the Maillard Reaction, *in vivo*, in real time, in a non-invasive manner. The objective of this research is to update knowledge on Non-Enzymatic Browning Processes (specifically those of the Maillard Reaction), establish criteria for the identification of the Chemical Reactions involved through the System for the Application of Techniques for Metabolic Diagnosis (ATDM System).

Keywords: capillaroscopy, maillard reaction, glycation, metabolic diagnosis, insulin resistance

Cómo citar: Abuadili Garza, V. A. (2025). Capillaroscopía, una nueva manera de entender el metabolismo; diagnóstico en tiempo real, de la reacción de maillard y su implicación en la resistencia a la insulina y a la leptina. *Revista Científica De Salud Y Desarrollo Humano* , 6(3), 884–923. <https://doi.org/10.61368/r.s.d.h.v6i3.819>

INTRODUCCIÓN

Hoy es imperante, tomar acciones que controlen la pandemia de las Enfermedades Crónico-Degenerativas, ya que actualmente, la Agenda 2030 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible, aprobada y firmada por los países integrantes de la Organización de las Naciones Unidas, establece en su “Objetivo #3: Garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades”, misma que señala en su “Meta 3.4: De aquí a 2030, reducir en un tercio la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles mediante su prevención y tratamiento, y promover la salud mental y el bienestar”. De aquí, la importancia de atender el Síndrome Metabólico y las Enfermedades Crónico-Degenerativas, no sólo en los países desarrollados, sino también en los países en vías de desarrollo ⁽¹⁾.

El Síndrome Metabólico fue descrito por Reaven, por primera vez en 1998, llamándolo en un inicio “Síndrome X” ⁽²⁾. En la actualidad, el Síndrome Metabólico, es el mayor problema de salud pública a nivel mundial, ya que se ha visto un aumento considerable en toda la población mundial, y en específico en la población mexicana. Estudios epidemiológicos demuestran que inclusive más de un 80% de la población en general padece este síndrome, pero muchas de estas personas desconocen que lo presentan en conjunto o en alguno de sus componentes como lo son el Sobrepeso y/u Obesidad, el aumento del perímetro abdominal, los trastornos micro o macro circulatorios con estado protrombótico, la Resistencia a la Insulina, Hipertensión Arterial Sistémica (HTA) y las Hiperlipidemias⁽³⁾.

Este grave problema de salud pública ya es tan frecuente en todo el mundo, que ya no es extraño escuchar que, en los hospitales, ingresa a terapia intermedia un paciente de 20-30 años, con un Infarto Agudo al Miocardio o Evento Vascular Cerebral (infarto o embolia cerebral); lo que resulta en un costo hospitalario excesivo para los sistemas de salud de cualquier país⁽³⁾, lo cual nos enfrenta, tarde o temprano, con sus consecuentes complicaciones que degeneran en la muerte.

Hoy en día, sabemos que, entre los factores causales de las enfermedades, destacan diversos mecanismos fisiopatológicos, que participan en la génesis de las enfermedades. Muchos estudios experimentales y clínicos han documentado que la Reacción de Maillard, el estrés oxidativo y

nitroestático, la disfunción mitocondrial, el desequilibrio en el balance REDOX, el desequilibrio en el microbioma, la respuesta inmune y la cascada inflamatoria parecen ser los elementos centrales en la génesis del daño celular y de los órganos a nivel local y a distancia ⁽⁴⁾. Algunos de estos mecanismos como la hipoxia, la hipoperfusión, el daño endotelial y la activación celular, dan origen a grandes cantidades de radicales libres capaces de participar en la defensa frente a las noxas infecciosas, pero también capaces de producir daño sobre las estructuras celulares y tejidos activando y perpetuando la respuesta inflamatoria ⁽⁵⁾. Hoy se sabe que la génesis de todos los factores descritos arriba, las Mitocondrias y las Bacterias juegan un papel muy importante en el control homeostático de los pacientes ⁽⁶⁾. El precio de la vida moderna, ha tenido implicaciones profundas y trasgresoras en el campo de la investigación, ocasionando cambios en el estudio de la etiología de las enfermedades, así como de los tratamientos y en la prevención de las causas de las enfermedades, al grado que si revisamos la literatura médica en un metabuscador como pubmed, el estudio de la glicación, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y sobre microbiota, en los últimos 10 años, abarca el 80% de las publicaciones recientes ⁽⁷⁾.

Genéticamente, el ser humano no ha evolucionado, lo que se ha modificado, es nuestro tipo de alimentación. Cuando se controló el fuego, y se pudieron cocinar los alimentos, se presentó un aumento en la talla del ser humano; posteriormente con la agricultura y ganadería se mejoró la nutrición; sin embargo, con la industrialización se modificó radicalmente la alimentación de la población y ese factor ha influido, directamente, en que el hombre ahora desarrolla Procesos Bioquímicos y Metabólicos complejos, que detonan las Enfermedades Crónico-Degenerativas ⁽⁸⁾. La alimentación, que hoy en día se tiene, es sin duda, el principal detonante del Síndrome Metabólico⁽¹¹⁾; muchas son las líneas de investigación, sobre qué factor de riesgo influye más en la prevención de esta patología; en ese orden de ideas, el estudio FITS y otros estudios se enfocan a la alimentación desde la infancia, estableciendo que una rápida ganancia de peso dentro de los primeros seis meses de vida, está directamente asociado al aumento del riesgo de obesidad para los 3 años de edad ^(9,10,12,13). Sin embargo, la gran mayoría de los investigadores como Epstein, Sahota, Simonetti, Stolley y Fitzgibbon, han concluido que: entre los 8 y 12 años de edad, es la edad en donde

los menores determinan sus propios hábitos alimenticios para el resto de su vida (14,15), y es por ello que la influencia de los padres, es determinante para el desarrollo de Enfermedades Crónico-Degenerativas.

Adicionalmente, las deficiencias tanto de macro como de micronutrientes, que se presentan generalmente en la población, son mucho más comunes en pacientes que presentan Síndrome Metabólico(11,16); siendo esta última enfermedad, con una prevalencia en aumento, a pesar de la identificación de factores de riesgo como la obesidad y la resistencia a la insulina, la hipertensión y las hiperlipidemias(16); por lo que no basta identificar a tiempo los factores de riesgo, sino que es imperante identificar, *in vivo*, los procesos bioquímicos conocidos como Procesos de Pardeamiento No Enzimático, que son la causa de estos Factores de Riesgo.

Las Reacciones de Pardeamiento No Enzimático, incluyen la Reacción de Maillard (Glicación), la Reacción de Pirolisis (Caramelización) y la polimerización de derivados del ácido ascórbico o de polifenoles oxidados. Tanto la Reacción de Pirolisis, como la Reacción de Maillard comprenden un grupo complejo de varias reacciones que comienzan con la apertura del anillo hemiacetálico de azúcares reductores y la enolización de los mismos, que conducen a la formación de una serie de pigmentos de naturaleza coloidal que se acumulan en los tejidos(16, 17, 18, 19, 20).

La Glicación, incluso en pacientes aparentemente sanos, hoy ya es diagnosticable mediante Pruebas no invasivas, que detectan las diferentes reacciones químicas derivadas de la unión de azúcares reductores, de manera no enzimática, con grupos aminos pertenecientes a proteínas, con los lípidos y con los ácidos nucleicos, a través de la reacción de Maillard, que en su concatenación de reacciones, determinan la Condensación NO Enzimática y la detonación de una glicoxidación de las Lipoproteínas de baja densidad (Colesterol LDL adherido al tejido), y su posterior lipoxidación, lo que cierra el círculo vicioso y amplificador de la inflamación(18,19), condicionando problemas metabólicos, incluso en personas aparentemente sanas, que en un término de 72 horas desarrollan el proceso continuo y continuado de la Resistencia a la Insulina; reacciones que están relacionadas directamente con la nutrición(17), con los alimentos que consumimos.

Muchas son las diversas pruebas médicas, que permiten diagnosticar a pacientes que puedan estar desarrollando diversos trastornos metabólicos, y/o crónico-degenerativos; sin embargo, no se están usando para fines de prevención; actualmente, la tecnología nos permite diagnosticar en tiempo real “las causas de las enfermedades” que originan un padecimiento, que se esté gestando, desde muchos años antes de que las personas debuten con los primeros signos o síntomas de la enfermedad.

Nuestra propuesta, surge derivada de la imperiosa necesidad de diagnosticar las “CAUSAS DE LAS ENFERMEDADES”, antes de que estas se presenten, y detonen un Trastorno Metabólico que conlleve a una Enfermedad Crónico-Degenerativa, y con ello revertir la tendencia al desarrollo de la enfermedad, y para el caso de que la persona ya tenga la enfermedad desarrollada, se pueda revertir y limitar complicaciones y secuelas.

Para lo cual, hemos realizado durante los últimos quince años, investigación clínica y biomédica de forma multicéntrica, donde hemos visto que se pueden aplicar técnicas en tiempo real, de bajo costo y alto impacto, que permiten diagnosticar metabólicamente a las personas, sin necesidad de preparación previa o toma de muestras de tejido o sangre; lo anterior a fin de crear un “SISTEMA DE APLICACIÓN DE TÉCNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO METABÓLICO (SISTEMA ATDM)”, donde a través de la Prueba de Capilaroscopía, que es un procedimiento no invasivo, sencillo, de alto impacto y de bajo costo, que se constituye como un tamizaje, el cual consiste en la observación in vivo y en tiempo real de la microcirculación capilar, el estado del tejido, y evaluación del metabolismo; es un método que nos permite detectar las causas de diversas enfermedades y tiene una especificidad que alcanza el 94%.

DESARROLLO:

Con el objetivo de actualizar los conocimientos sobre los procesos de Pardamiento No Enzimático que suceden in vivo en el ser humano, y siendo la mejor forma de explicar de forma entendible y concatenada de los procesos bioquímicos, ahora visibles en tiempo real mediante Prueba de Capilaroscopía como medio de diagnóstico metabólico, se ha determinado desglosar por subtemas el contenido:

Reacciones de pardeamiento no enzimático

Las Reacciones de Pardeamiento No Enzimático, incluyen la Reacción de Maillard (Glicación), la Reacción de Pirolisis (Caramelización) y la polimerización de derivados del ácido ascórbico o de polifenoles oxidados. Tanto la Reacción de Pirólisis, como la Reacción de Maillard comprenden un grupo complejo de varias reacciones que comienzan con la apertura del anillo hemiacetálico de azúcares reductores y la enolización de los mismos, que conducen a la formación de una serie de pigmentos de naturaleza coloidal que se acumulan en los tejidos⁽²⁰⁾.

La REACCIÓN DE MAILLARD (GLICACIÓN O GLUCOSILACIÓN) es una reacción entre azúcares reductores y grupos amino fue descrita por primera vez por Louis-Camile Maillard en 1912⁽²⁰⁾; Maillard fue el primero en valorar el significado de la reacción en áreas tan diversas como patología vegetal, geología y medicina⁽²⁰⁾. Esta reacción, por más de 50 años, estuvo estrictamente vinculada con la ciencia y tecnología alimentaria, y no fue sino hasta 1970, que cobra importancia fisiológica, a partir del descubrimiento de que parte de la hemoglobina en sangre de individuos sanos está glucosilada y que el nivel de glucosilación es mayor en pacientes diabéticos⁽²²⁾. Además el interés ha aumentado en los años recientes con el conocimiento de la hemoglobina glucosilada no sólo en la diabetes, sino que la Reacción de Maillard está vinculada con varias enfermedades asociadas a la vejez, y particularmente, en las dos últimas décadas y principalmente en los últimos cinco años, ha cobrado interés por la identificación de algunos receptores corporales, entre los cuales los receptores de productos avanzados de glicación (RAGEs) son los más conocidos y estudiados⁽¹⁹⁾.

Desde el punto de vista químico, la glucosilación o glicación se define como la reacción de grupos amino s primarios de aminoácidos, péptidos y proteínas con el grupo carbonilo de los azúcares reductores^(19, 20, 23). Por lo que los componentes de esta reacción química siempre van a ser azúcares reductores y amino compuestos⁽²⁰⁾.

Con respecto a los azúcares reductores, podemos mencionar que existe una regla general y es que las pentosas son más reactivas que las hexosas y éstas son más reactivas que los disacáridos reductores⁽²⁰⁾. La glucosa es el azúcar reductor más abundante en el organismo⁽²²⁾. Su concentración en la sangre está sometida a un cuidadoso mecanismo de regulación en individuos sanos, y en

personas que padecen diabetes, aumenta sustancialmente. Esto conlleva que la Glucosa sea el Azúcar reductor generalmente considerado en las reacciones de glucosilación no enzimática de interés biológico^(22, 23). Sin embargo, cualquier azúcar que posea un grupo carbonilo libre, puede reaccionar con los grupos amino primarios de las proteínas para formar bases de Schiff. La reactividad de los distintos azúcares está dada por la disponibilidad del grupo carbonilo. Se sabe que la forma abierta o extendida de los azúcares no es muy estable, a tal punto que, por ejemplo, en la glucosa representa sólo el 0.002%. Las moléculas de azúcar consiguen estabilizarse a través de un equilibrio entre dicha forma abierta y por lo menos dos formas cerradas (anómeros cíclicos) en las que el grupo carbonilo ha desaparecido. En 1953, el grupo de Aaron Katchalsky, en el entonces recientemente creado Instituto Weizmann de Israel, demostró que existe una correlación entre la velocidad de la reacción de glicación con la proporción de la forma abierta de cada azúcar. De hecho, los azúcares fosfato (glucosa 6-fosfato y glucosa 3-fosfato), que son parte de la glucólisis a nivel intracelular, poseen mayor capacidad glucosilante que la glucosa dada su mayor proporción de forma carbonílica (abierta)⁽²³⁾.

Con respecto al otro componente de la Reacción de Maillard, los amino compuestos: Los aminoácidos o péptidos actúan como fuente de grupos amino, que reaccionan con azúcares reductores para formar glucosaminas en una reacción reversible (Reynolds 1963), y además son catalizadores, que favorecen un reordenamiento posterior (Transposición de Amadori si se trata de una aldosa, y de Heyns, si se trata de una cetosa) La reactividad de los distintos amino compuestos es variable y depende de otros factores y del azúcar utilizado⁽²⁰⁾. Esta reacción cambia tanto las propiedades químicas como fisiológicas de las proteínas⁽¹⁹⁾. Los aminoácidos, unidad estructural de todas las proteínas, son especies químicas que poseen un grupo amino primario, un carboxilo, y una cadena lateral característica de cada aminoácido. Al formarse una proteína se produce la reacción entre el grupo carboxilo del primer aminoácido y el grupo amino del siguiente formándose el denominado enlace peptídico. En consecuencia, una vez formada la cadena polipeptídica, sólo quedará como tal el grupo amino primario del primer aminoácido, constituyendo el denominado grupo amino terminal. Además, algunos aminoácidos poseen en su cadena lateral grupos capaces de

reaccionar con los azúcares reductores (el amino de la lisina y el guanidino de la arginina). En la glucosilación no enzimática de las proteínas el grupo amino terminal es el más reactivo, seguido por los grupos amino primarios de la cadena lateral de los residuos de lisina y, con mucha menor reactividad, los grupos guanidino de los residuos de arginina (Okitani et al., 1984). Por otro lado, no todos los grupos capaces de reaccionar con el grupo carbonilo de los azúcares lo hacen, ya que pueden estar ocultos en la estructura tridimensional de la proteína de modo que las moléculas de los azúcares no tienen acceso a ellos⁽²³⁾. Por otra parte, el sitio de la proteína donde se encuentra cada grupo determina localmente su basicidad, esto es su capacidad de reaccionar a través de su par de electrones libres⁽²³⁾ (lo que demuestra que los radicales libres tanto de oxígeno como de nitrógeno, en especial el peroxinitrito, el cual tiene un rol importante en las reacciones de S-nitrosilación de estas proteínas, y que actúa como buffer para la glucosilación) ⁽²⁴⁾. Cuanto más básico es un grupo amino más fácilmente reaccionará con el grupo carbonilo de los azúcares. Ambos factores, la accesibilidad y la basicidad, determinan que cuando una proteína reacciona con un azúcar, sólo algunas de las cadenas laterales de sus residuos de lisina y arginina participarán en la reacción⁽²³⁾.

En muchas áreas de las ciencias, la Reacción de Maillard fue ganando una consideración importante, ya que muchas de las patologías humanas son derivadas de la glucosilación no enzimática de proteínas; los productos de esta reacción compleja se caracterizan por su fluorescencia y con el tiempo llevan a la acumulación de pigmentos, entrecruzamiento entre proteínas, causando rigidez y pérdida de la funcionalidad de las mismas (Graham, 1996), lo cual en el área de las ciencias médicas y biológicas se consideran indicadores del grado de daño producido en biomoléculas, a través del tiempo⁽²⁰⁾. Esta reacción, no es una reacción clásica, sino que es una cascada de reacciones que más bien representan una serie de reacciones consecutivas y paralelas que ocurren en el mismo grupo de reacción y produce una compleja matriz de reacciones que pueden seguir cinco rutas, dependiendo de las consideraciones cinéticas de la condensación amino-carbonilo inicial y la naturaleza de productos de la misma reacción, y que se encuentran determinadas por: el contenido de agua en el organismo, las condiciones ambientales, el pH celular, la temperatura corporal, la alimentación, la respuesta inmune de cada persona y la inhibición mediante metabolitos bioactivos^(20, 22, 25, 26). La

Figura I: representa el esquema de la Reacción de Maillard, basado en el esquema de Hodge de 1953, pero incorporando el concepto de grupo o pool desarrollado por Yaylayan en 1997, siendo esta representación la actualmente aceptada⁽²⁰⁾.

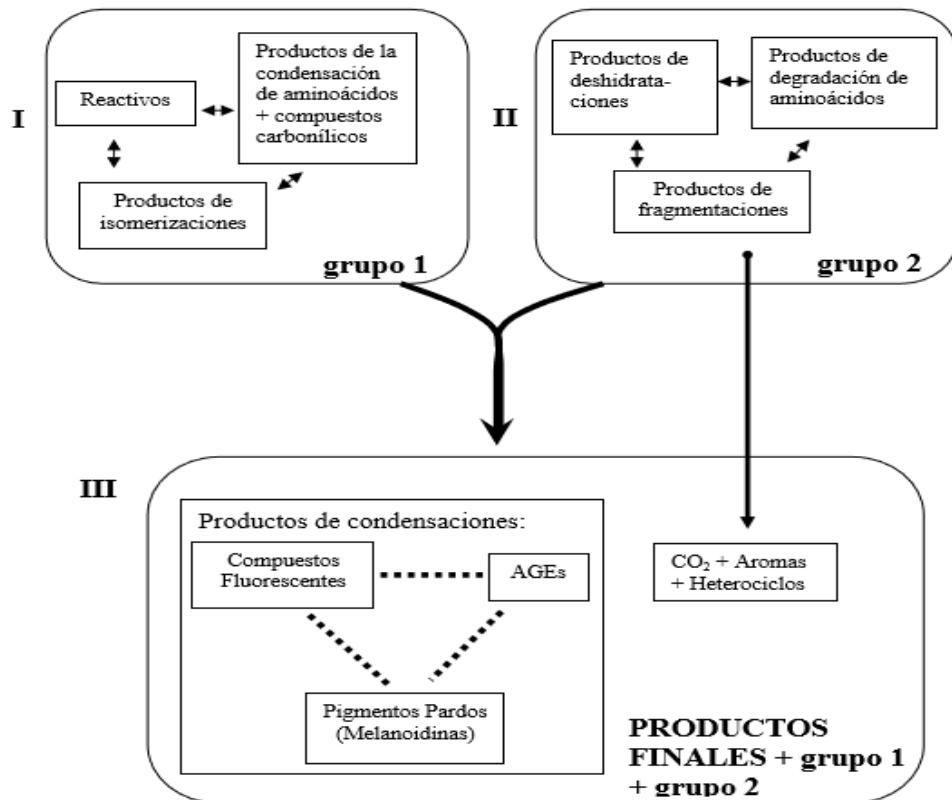


Figura I Esquema de la reacción de Maillard, adaptado de Matiacevich y col., 2005.
AGEs: productos finales avanzados de glicosilación.

Como podrá observarse en la Figura I, la Reacción de Maillard consiste en grupos o pools que conforman un grupo de reacciones que se dividen en tres etapas⁽²⁰⁾:

Etapa inicial

La primera etapa involucra la condensación entre el grupo carbonilo de un azúcar reductor, con un grupo amino de un aminoácido para formar la Base de Schiff, esta molécula sólo es estable por poco tiempo, luego del cual se inicia un proceso de reordenamiento de los enlaces químicos por isomerización (Transposición de Amadori si se trata de una aldosa, y Transposición de Heyns, si se trata de una cetosa)⁽²⁰⁾. En ese orden de ideas, se pueden identificar claramente tres tipos de reacciones químicas en la Etapa I, estas son:

Reacción A: Condensación azúcar-amina

Formación de Bases de Schiff o también llamadas glicosilaminas N-sustituidas. En esta reacción, cada paso es reversible. La amina puede ser una proteína y se ha demostrado que la insulina reacciona con la glucosa a temperatura ambiente. La glicosilamina podría reaccionar con otra molécula de aldosa para dar una diglicosilamina⁽²³⁾.

Las glicosilaminas N-sustituidas al calentarse dan compuestos nitrogenados fluorescentes, los cuales reaccionan rápidamente con la glicina para dar melanoidinas.

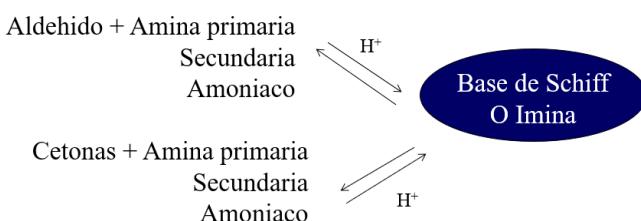
Reacción B: Reordenamiento por Isomerización en medio ácido

Es una reacción catalizada por ácido. Este reordenamiento no es reversible, ya que se genera una isomerización, que dependiendo del sustrato que reacciona, dará como resultado la formación de diferentes procesos de transposición que a continuación se desglosan⁽²³⁾:

Si los sustratos que reaccionan son aldosas se forman 1-amino-2-desoxi-2-cetosas N-sustituidas
(Transposición de Amadori)

Si los sustratos que reaccionan son cetonas se forman 2-amino-2-desoxialdosas N-sustituidas.
(Transposición de Heyns)

Figura 2. Reordenamiento de una Base de Schiff por isomerización en medio ácido



Reacción H: Reacciones por radicales libres.

Se ha comprobado la presencia de radicales libres estables en la formación de melanoidinas. Se ha concluido que pueden ser el azúcar o la glicosilamina, los 16 compuestos de partida para esta reacción, con la formación de la base de Schiff y una oxidación subsecuente a la retroaldolización (Namiki, 1975)⁽²³⁾.

II.- Etapa intermedia

La segunda etapa, incluye la reacción de los Compuestos de Amadori y/o los Compuestos de Heyns, para formar productos de deshidratación y fragmentación, y degradación de aminoácidos vía la degradación de Strecker. En esta se generan varios productos amarillos, con fuerte absorción en el UV₍₂₀₎. En ese orden de ideas, se pueden identificar claramente tres tipos de reacciones químicas en la Etapa II, estas son:

Reacción C: Deshidratación de azúcares.

Reacciones de Maillard, las dos rutas principales de la formación de melanoidinas a partir de los compuestos de Amadori. Ocurre por dos caminos. Bajo condiciones ácidas se forman furfurales, y en condiciones alcalinas se forman las reductonas (Tosun, 2003)₍₂₃₎.

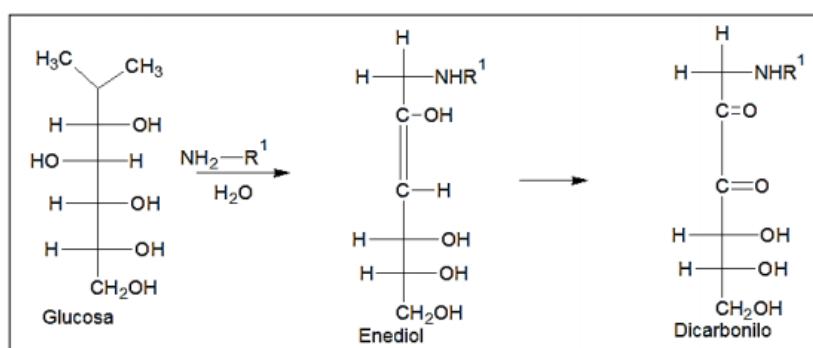
Reacción D: Fragmentación de azúcares.

El mecanismo por el cual ocurre principalmente una retroaldolización y una fisión oxidativa. La fragmentación de las hexosas puede ser en C5/C1, C4/C2 o C3/C3 (Weenen, 1996)₍₂₃₎.

Reacción E: Degradación de aminoácidos (Degradación de Strecker).

Los compuestos dicarbonílicos de la reacción de Maillard reaccionan con el grupo α amino de un aminoácido para formar una base de Schiff. La forma enólica es un α aminoácido que se descarboxila con facilidad para dar un enaminol. El enaminol experimenta una auto condensación para formar un pigmento amarillo, o bien una hidrólisis a la amina y al aldehído, correspondiendo el último al aminoácido original con un átomo de carbono menos (Dicarbonilo)₍₂₃₎.

Figura 3. En la degradación de Strecker la fructosa y glucosa reaccionan para formar compuestos dicarbonílicos, los cuales a su vez inician la degradación de los aminoácidos, para generar aldehidos y aminoacetonas. Estos conducen a la formación de varios productos precursores o formadores de color



III.- Etapa final

En esta etapa, los Productos de Amadori o de Heyns, así como los derivados de la Degradación de Strecker, se degradan en compuestos α -dicarbonilos que rápidamente reaccionan con grupos amino formando un entrecruzamiento intra e intermolecular estable (Brownlee y col. 1988) formando los denominados genéricamente Productos de Glucosilación Avanzada (“AGE”, por sus siglas en inglés: Advanced Glycosylation End-products) ⁽²³⁾, que son productos muy coloridos, ya que su estructura química se comporta como un cromóforo. Se sabe que las proteínas de vida media larga como el colágeno, la fibrina, proteínas plasmáticas y del tejido conectivo, así como la mielina interaccionan con los AGEs de forma no reversible generando un daño crónico-degenerativo⁽²⁰⁾. Se distinguen dos tipos de reacciones químicas en la formación de AGEs:

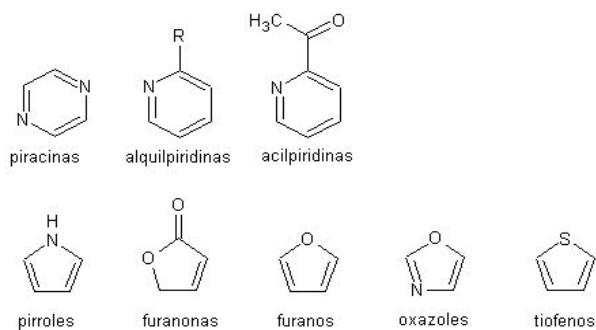
Reacción F: Condensación aldólica

Formación de quinonas a partir de productos de fragmentación de los azúcares. Los aldehídos pueden originarse de las reacciones C, D y E, y pueden reaccionar entre ellos por una condensación aldólica. También pueden participar en esta reacción los compuestos carbonílicos derivados de la oxidación de lípidos. Las benzoquinonas pueden participar como componentes dicarbonílicos en la reacción de Strecker, formando iminas que pueden ser involucradas en la producción de melanoidinas⁽²³⁾.

Reacción G: Condensación aldehído-amina y formación de compuestos heterocíclicos nitrogenados

Formación de compuestos heterocíclicos nitrogenados. Los aldehídos, y en particular los α , β -insaturados, reaccionan con aminas para dar polímeros de alta masa molecular, que son productos coloridos de estructura desconocida (melanoidinas). Se han encontrado sistemas heterocíclicos como piridinas, pirazinas, pirroles e imidazoles en las melanoidinas. La constitución de las melanoidinas depende de cómo hayan sido producidas (Kato & Hayase, 2002) ⁽²³⁾.

Figura 4.- Principales AGEs identificados en el tejido humano



Los AGEs son compuestos heterogéneos de peso molecular variable, con propiedades quelantes y oxido-reductores, algunos de ellos fluorescentes y otros fuertemente pigmentados, los más comúnmente formados son la carboximetil-lisina (CML) la pentosidina y la pirralina tanto in vitro como in vivo y son de importancia en el campo de estudio por su propiedad de resistir pH ácidos⁽²⁵⁾.

Los AGEs se clasifican en seis clases diferentes de acuerdo con su estructura (AGE-1 – AGE-6) de los cuales se separan en dos grandes grupos, el primer grupo asociado a toxicidad celular, dentro de este grupo se encuentran los AGE derivados del gliceraldehído (AGE-2) y del glicolaldehído (AGE-3) denominados AGEs tóxicos o TAGEs^(25, 26). El segundo denominado AGEs no tóxicos derivados de la glucosa entre ellos carboxietil-lisina, carboximetil lisina, pirralina, pentosidina (AGE-1), derivados del Metilgioxal (MGO) (AGE-4), derivados del Gioxal (GO) (AGE-5) y derivados de 3-desoxiglucosona (AGE-6) de los últimos 3 se forman los productos de entrecruzamiento o dímero de lisina: GOLD (por sus siglas en inglés: Gioxal lysine dymer), MOLD (por sus siglas en inglés: Metilgioxal lysine dymer), DOLD (por sus siglas en inglés: 3-deoxyglucosone lysine dymer)^(26, 27).

Figura 5.- Clasificación de los AGEs



La Capilaroscopía, es un examen de gran valor como complemento de la investigación clínico-laboratorial de indiscutible utilidad en la detección temprana de enfermedades⁽³⁰⁾. Actualmente es

considerada “a pleno título” un recurso calve en el diagnóstico y manejo terapéutico de muchas enfermedades⁽³²⁾, e incluso tiene un valor pronóstico⁽³³⁾. La Capilaroscopía utiliza la interacción luz – materia es un mecanismo básico que se utiliza día a día para obtener información acerca del entorno. Con un simple vistazo se puede obtener información de color, forma, intensidad. Sin embargo, la luz percibida (y la que no) lleva mucha más información de la que se puede analizar a simple vista. Al entrar la luz en contacto con cualquier material se verán modificadas varias de sus propiedades como color, ángulo, polarización, intensidad, etc. Es en este punto donde entran las técnicas ópticas: utilizan la luz como elemento interrogante y aprovechan los distintos tipos de interacciones para obtener los parámetros ópticos que caracterizan la reacción química en cuestión.⁽²⁸⁾

La luz visible es una radiación electromagnética cuya frecuencia está comprendida entre los $7,5 \cdot 10^{14}$ y $4 \cdot 10^{14}$ Hertzios. En el vacío esta relación se traduce en un rango de longitudes de onda que va desde los 400 hasta 750 nanómetros. El concepto “luz” en realidad abarca todo el espectro de electromagnético, aunque en óptica es más normal trabajar en el rango espectral que abarca radiación ultravioleta (100 a 400 nm), visible (400 a 750 nm) e infrarrojo (750 nm a 1 mm). La longitud de onda es su parámetro más importante puesto que condiciona su interacción con la materia ya que ésta íntimamente relacionada con su energía. Es determinante la refracción, penetración en tejidos, absorción, etc.⁽²⁸⁾.

Los efectos de la interacción de la radiación con la materia es el fenómeno que utilizan los métodos no invasivos, para determinar de forma indirecta las concentraciones de glucosa, a través de la visualización de los Componentes de la Reacción de Maillard, en el tejido humano. Cuando las ondas electromagnéticas interactúan con un medio se ponen de manifiesto muchos fenómenos⁽²⁹⁾, cuando la luz se pone en contacto con un material, su trayectoria se ve afectada, en general, parte de la luz es reflejada, parte transmitida y parte absorbida, fenómenos que se conocen como: fotoluminiscencia, absorbancia, reflectancia, transmitancia, que a continuación se describen⁽²⁹⁾:

Radiación: Es la emisión de un halo de luz que se emite a una determinada longitud de onda del espectro electromagnético.

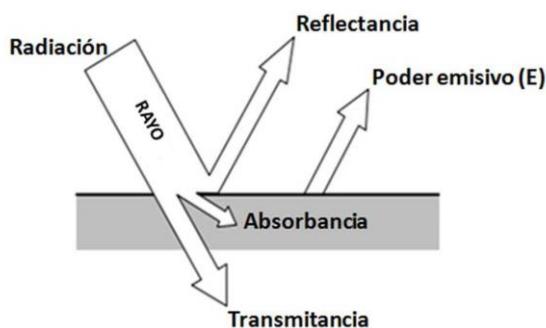
Reflectancia: Es la capacidad que tiene la materia de reflejar la radiación incidida. La reflexión es uno de los fenómenos ópticos básicos. Cuando un rayo de luz colisiona con una superficie, este rayo de ve reflejado y cambia su dirección. Se pueden distinguir tres tipos de reflexión: especular, compuesta y difusa. Los dos primeros casos se producen cuando el rayo incidente y el rayo reflejado forman el mismo ángulo con respecto a la perpendicular de la superficie. Si la superficie es lisa, será reflexión especular y los rayos paralelos entre sí. Si la superficie es rugosa, será reflexión compuesta y los rayos reflejados no serán paralelos, pero mantienen la misma potencia reflejada en el mismo ángulo que cuando era especular. El otro efecto es el que se da en los tejidos, cuando la luz entre en el tejido, interacciona con éste y sale de él. Si se analiza la reflexión en un tejido se tendrá reflexión difusa, que penetra en un material y por tanto la que interactúa con éste y nos da la información importante acerca de su composición⁽²⁸⁾.

Absorbancia: Es la capacidad que tiene la materia de absorber la luz incidida. La absorción es uno de los fenómenos ópticos más importantes. La luz reflejada es la que acaba llegando al ojo, pero si ésta tiene distintos colores se debe a que, el material que la refleja absorbe muchas de las longitudes de onda de la luz y sólo refleja unos pocos⁽²⁸⁾.

Transmitancia: Es la capacidad que tiene la luz de traspasar la materia⁽²⁸⁾.

Poder emisivo, esparcimiento o Scattering: Es la capacidad que tiene la materia de emitir una luz propia a determinada longitud de onda⁽²⁸⁾.

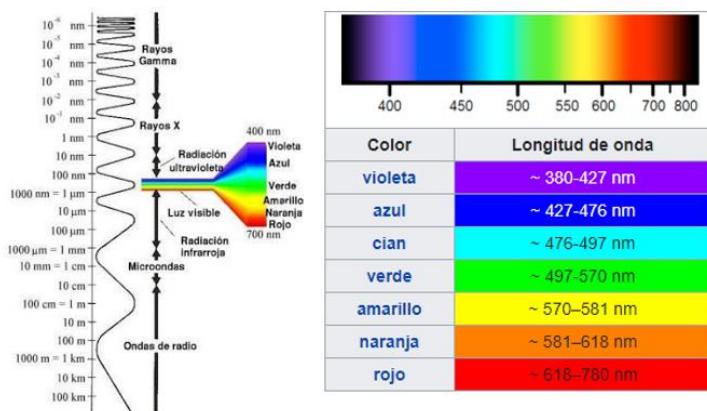
Figura 6. Interacción de la radiación con la materia



En ese orden de ideas, Canjura-Guzmán en 2014, en su trabajo de Investigación denominado “Determinación de compuestos de glicación avanzada (AGE) en el tejido humano por método no

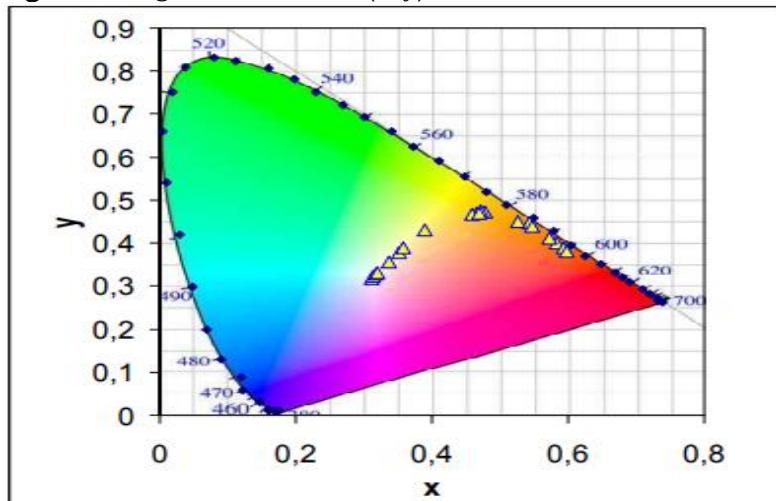
invasivo de espectroscopía óptica, determinó la medida de fluorescencia de la piel, en diferentes partes anatómicas, determinando que los dedos de las manos son la mejor región anatómica ya que la intensidad de la emisión es la que mejor valor proporciona, comparando resultados de investigaciones realizadas en Países Bajos, Bulgaria y Canadá. Demostrando que los diferentes componentes del tejido, emiten una longitud de onda diferente y con ello se puede determinar cada parte del tejido, los linfáticos, los capilares, y las diferentes capas de la piel, tienen una longitud de onda diferente, por lo que, en ese sentido, las sustancias que se depositan en el tejido también tienen una reflectancia difusa a determinada longitud de onda⁽²⁹⁾.

Figura 7. Longitud de onda de la reflectancia de los objetos



Por lo tanto, el color queda determinado por un punto en un espacio tridimensional de coordenadas X, Y, Z, sin embargo, la forma habitual de representación es calcular las llamadas coordenadas cromáticas x, y, definidas; el color definido se representa en el diagrama cromático CIE 1931 donde sólo tiene lugar la cromaticidad del color en cuestión⁽²⁰⁾. Las longitudes de onda correspondientes a los máximos de excitación y emisión son propiedades importantes para caracterizar los productos fluorescentes provenientes de la Reacción de Maillard y sus intensidades son consideradas como índices del grado de modificación de proteínas⁽²⁰⁾.

Figura 8. Diagrama cromático (x, y) CIE 1931



Datos experimentales obtenidos por distintos autores indican que cromóforos específicos en proteínas glucosiladas pueden funcionar como fotosensibilizadores cuando ellos absorben radiación en la región del ultravioleta cercano (UV-A)⁽²⁰⁾. La producción de especies reactivas de oxígeno (singlete de oxígeno) y de nitrógeno (peroxinitrito) durante la irradiación de proteínas glucosiladas con UV-A ha sido documentada por varios grupos de investigación⁽²⁰⁾. El desarrollo de fluorescencia durante la Reacción de Maillard ha sido ampliamente comprobado en numerosos sistemas azúcar-amino, verificándose además que este desarrollo es mucho mayor en un sistema que contenga únicamente azúcar. Solamente se han determinado algunas de las estructuras de los múltiples compuestos fluorescentes que se generan⁽²⁰⁾. En ese orden de ideas, los productos obtenidos en las diferentes etapas de la Reacción de Maillard tienen una fluorescencia diferente, mismos que a continuación se describen:

En la etapa I

En un principio no se observa aparición de color, pero si se determina el aumento del poder reductor y se puede monitorear la desaparición de los reactivos, por lo que para el caso de las Bases de Schiff, éstas tienen una longitud de onda por debajo de 200 nm, y por ello son incoloras a través de su reflectancia difusa. Sin embargo, debido al reordenamiento por isomerización en medio ácido, los Cuerpos de Amadori tienen una densidad óptica del sistema excitado de 380 nm, y una reflectancia difusa con una longitud de onda que abarca todo el espectro de luz visible desde los 400 a los 750

nm, motivo por el cual los Cuerpos de Amadori generan una reflectancia de color blanquecino, sin absorción en el espectrofotómetro UV, sin embargo, cuando existe la combinación de un cuerpo de Amadori con procesos de S-nitrosilación de la parte proteica del Compuesto de Amadori por intervención del peroxinitrito, se forma un halo de color negro que rodea el Compuesto de Amadori, con una longitud de onda de 800 nm. Mientras que para el caso de los Cuerpos de Heyns, se observa una longitud de onda que oscila entre los 500 y 560 nm, por ende, los Cuerpos de Heyns dan tonalidades verdosas.⁽²⁰⁾

En la etapa II

Los compuestos intermedios que se forman durante la descomposición de azúcares no denotan ningún color, pero se polimerizan fácilmente para dar macromoléculas de pigmentación marrón. Sin embargo, en el caso de la Degradación de Strecker, en esta fase aumenta la absorción en la región UV (280 nm), y por ende la reflectancia de éstos oscila en una longitud de onda aproximada de 570 nm por lo que los Cuerpos de Strecker aparecen de un color amarillo⁽²⁰⁾.

En la etapa III

Se observa la aparición de pigmentos de color pardo-rojizo intenso que no se decoloran por la presencia de agentes decolorantes como sulfitos o Cloruro de Magnesio. Los pigmentos generados tienen absorbancia en el espectro visible y para lograr una caracterización de color se han desarrollado sistemas de medida que permiten la especificación completa en un espacio tridimensional. De ahí que cada tipo de AGE tiene una longitud de onda diferente⁽²⁰⁾.

La Capilaroscopía es un procedimiento inocuo, no invasivo, que consiste en la observación *in vivo* y en tiempo real de la microcirculación capilar, el estado del tejido, y evaluación del metabolismo; es un método sencillo, de alto impacto y de bajo costo, que se constituye como un tamizaje que nos permite detectar las causas de diversas enfermedades, que debería incluirse en el protocolo de estudio de todo paciente⁽³⁰⁾. Es una herramienta relativamente poco conocida en la medicina, fuera de las áreas de la dermatología, reumatología y angiología, quienes han hecho mayor uso de esta herramienta diagnóstica; históricamente su uso ha sido poco difundido, en parte por el requerimiento de entrenamiento y equipo especializado, así como la pobre estandarización de este método de

diagnóstico⁽³¹⁾. No obstante, en los últimos años, gracias al renovado interés y esfuerzo investigativo de la comunidad académica, se ha podido superar estos problemas, convirtiendo la Capilaroscopía en un recurso útil para el estudio, en tiempo real, de los pacientes⁽³¹⁾.

Sabiendo la importancia de esta técnica de diagnóstico, algunos investigadores han utilizado la Capilaroscopía para determinar la alteraciones microvasculares en pacientes con Síndrome Metabólico, en especial las diferencias asociadas a Diabetes tipo I y tipo II, encontrando que en ambos casos, las alteraciones de la microangiopatía corresponden a una reducción del tamaño de los capilares, distribución irregular de los capilares, morfología anormal (arborificada y tortuosa patrón metabólico), encontrando que estas alteraciones microvasculares, incluso se presentan desde que el paciente es considerado como Prediabetes^(32, 33, 34). Pero nadie ha hecho un estudio sobre las reacciones bioquímicas por este método.

Objetivo Del Estudio

El objetivo del presente trabajo es identificar IN VIVO, en tiempo real, mediante el estudio de Capilaroscopía, las diferentes etapas de la Reacción de Maillard, y el proceso de Condensación No Enzimática de la LDL, y su implicación clínica en el desarrollo de la Resistencia a la Insulina.

Hipótesis

- 1.- Se podrá identificar mediante prueba de Capilaroscopía IN VIVO, en tiempo real, las diferentes Etapas de la Reacción de Maillard, y el proceso de Condensación No enzimática, en el tejido.
- 2.- De identificarse estos procesos metabólicos, tienen relación intrínseca con la Resistencia a la Insulina.

METODOLOGÍA:

El presente artículo tiene un enfoque de estudio cualitativo, documental y propositivo, realizando un estudio de tipo exploratorio, descriptivo, explicativo, propositivo y predictivo, para lo cual, primero este autor, procedió a realizar una revisión bibliográfica en Pubmed, Google académico, Latinindex y otros metabuscadores, para determinar los factores físicos, y bioquímicos, homeostáticos, con el objetivo de actualizar los conocimientos sobre los Procesos de Pardeamiento No Enzimático (en específico los de la Reacción de Maillard), y las formas de identificar estas reacciones químicas

mediante métodos no invasivos, de bajo costo y alto impacto, que permitiese identificar en tiempo real los diversos componentes de estas reacciones químicas, estudiando el uso de la Capilaroscopía como prueba diagnóstica para tal efecto.

Para esto, se utiliza una metodología llamada “Valoración Metabólica” establecida en el Sistema de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico (Sistema ATDM), en la cual, para corroborar nuestras hipótesis, se realizó una investigación de tipo clínico donde se realizaron pruebas de Capilaroscopía, a más de 6,000 personas de ambos géneros, sin importar la edad, o estado de salud, en México, Estados Unidos, República Dominicana, Guatemala, Puerto Rico y Colombia, realizando historia clínica general de los pacientes y levantando una base de datos que en el rubro de resultados se reportará la estadística correspondiente. A todos se le pidió y firmaron su consentimiento por escrito para participar en el presente estudio, y en caso de menores de edad, la autorización de los padres.

Se realizó un cuestionario simple, sobre la alimentación que tuvo la persona en las últimas 90 horas antes de la prueba de Valoración Metabólica, lo que permitió realizar un diario de alimentación, estableciendo el horario en que se ingirieron los alimentos, haciendo hincapié específico en la ingesta de carbohidratos de cualquier tipo, ya que estos forman los azúcares reductores, que detonan la Reacción de Maillard y poder determinar mediante la prueba Capilaroscopía, la cronicidad de cada cuerpo observable y determinar la fase de la reacción de Maillard, corresponde el compuesto específico encontrado.

Previa somatometría del paciente mediante la medición de los parámetros de Bioimpedancia, con un aparato Marca Omron HBF-516B, utilizamos los valores del índice de Masa Corporal, si la persona tiene alteración de la composición corporal donde hay un aumento en la masa grasa y disminución de la masa muscular, la edad metabólica y la presencia de grasa visceral, como criterios de comparación básicos de la Resistencia a la Insulina, y los relacionamos con las imágenes de Capilaroscopía que fueron obtenidas en tiempo real, mediante Capilaroscopios de Bioresonancia marcas CMOS XW880, X crysta y Digilenz, con diferentes aumentos, mismas que se fotografián

directamente de pantalla de los aparatos, para hacer una interrelación de la Capilaroscopía con la prueba de Bioimpedancia.

Los resultados de dichas Valoraciones Metabólicas se integran en un expediente clínico, y la información e imágenes se ingresan a nuestra plataforma de big data del “Sistema de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico (Sistema ATDM)”, con el objetivo de identificar por medio de Capilaroscopía la presencia de los diferentes componentes de la reacción de Maillard como parte de la Glicación de los tejidos. En una subsecuente entrega haremos relación casuística y estadística de estas valoraciones, ya que el objetivo del presente estudio se limita a la identificación de los componentes de la Reacción de Maillard y su relación con la Resistencia a la Insulina.

RESULTADOS

Realizamos, mediante la metodología del Sistema de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico las pruebas de Bioimpedancia y Capilaroscopía a los pacientes ($n=6000$), en donde observamos que existe una relación directamente proporcional entre el consumo de Carbohidratos como agentes detonantes de la Reacción de Maillard, los cuales sirven como azúcares reductores de la reacción de Maillard, observando un patrón de presentación cronológico, donde probamos y comprobamos que, estas reacciones son una concatenación de procesos en sus diferentes etapas, en un proceso que dura 72 horas, desde la ingesta del Carbohidrato, hasta la formación de los AGE'S; reacciones químicas que tienen un comportamiento continuo y continuado, la cual consta de tres fases propiamente dichas:

Cuerpos de la Reacción de Maillard de Fase 1 o Iniciales:

La primera fase involucra la condensación entre el grupo carbonilo de un azúcar reductor, con un grupo amino de un aminoácido para formar la Base de Schiff, esta molécula sólo es estable por poco tiempo, y no da reflectancia alguna, por lo que no son observables por Capilaroscopía; luego del cual se inicia un proceso de reordenamiento de los enlaces químicos por Isomerización (Transposición de Amadori si se trata de una aldosa, y Transposición de Heynz, si se trata de una cetosa), lo que resumimos en la siguiente figura:

Figura 9. Fase 1 de la Reacción de Maillard para la formación de Cuerpos Iniciales



En ese orden de ideas, encontramos que si los sustratos son aldosas se forman 1-amino-2-desoxi-2-cetosas, y como consecuencia formarán un: CUERPO DE AMADORI, que Capilaroscópicamente tienen una densidad óptica del sistema excitado de 380 nm, y una reflectancia difusa con una longitud de onda que abarca todo el espectro de luz visible desde los 400 a los 750 nm, motivo por el cual los Cuerpos de Amadori generan una reflectancia de color blanquecino, sin absorción en el espectrofotómetro UV, sin embargo, cuando existe la combinación de un Cuerpo de Amadori con procesos de s-nitrosilación de la parte proteica del Compuesto de Amadori por intervención del peroxinitrito, se forma un halo de color negro que rodea el Cuerpo de Amadori, con una longitud de onda de 800 nm.

Imagen 1. Cuerpo de Amadori visto mediante técnica de Capilaroscopía

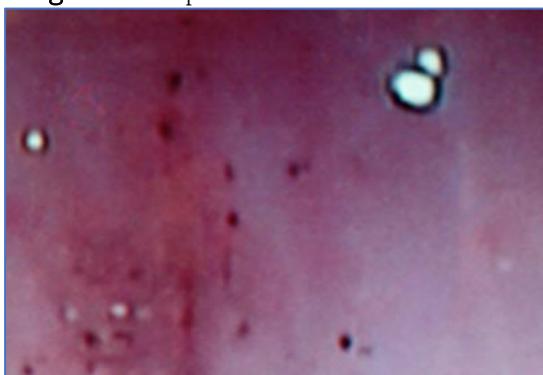
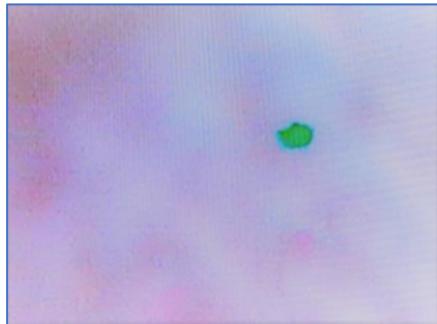


Imagen propia.

Ahora bien, si los sustratos son cetosas se forman 2-amino-2-desoxialdosas, y como consecuencia se formará un CUERPO DE HEYNS, que Capilaroscópicamente, debido al reordenamiento por isomerización en medio ácido, para el caso de los Cuerpos de Heynz, se observa una longitud de onda que oscila entre los 500 y 560 nm, por ende, los Cuerpos de Heyns dan tonalidades verdosas,

pueden o no presentar un halo, y en caso de presentarlo, el halo es del mismo color verde, pero más intenso.

Imagen 2.- Cuerpos de Heyns... a) Cuerpo de Heyns. B) Imagen aumentada donde se observa el halo de un color verdoso más oscuro derivado del ataque de radicales libres de oxígeno



Imágenes propias.

Para ambos casos de la Fase 1 de la Reacción de Maillard, estos cuerpos se presentan dentro de las primeras horas de haber ingerido ese carbohidrato, siendo la reacción que conforma los Cuerpos de Amadori entre las 0 y 12 horas de la ingesta del alimento, mientras que los cuerpos de Heyns se presentan por lo general entre las 12 y 24 horas.

2.- Cuerpos de la Reacción de Maillard de Fase 2 o Intermedios

La fase intermedia, incluye la reacción de los Cuerpos de Amadori y/o los Cuerpos de Heyns, para formar productos de deshidratación y fragmentación, y degradación de aminoácidos vía la degradación de Strecker. en esta se generan varios productos amarillos, con fuerte absorción en el UV. se pueden identificar claramente tres tipos de reacciones químicas en la Fase 2, estas son:

Reacción C: Deshidratación de azúcares:

Las dos rutas principales de la formación de melanoidinas a partir de los Compuestos de Amadori. ocurre por dos caminos. bajo condiciones ácidas se forman las reductonas.

Imagen 3.- Reacción C en un Cuerpo de Amadori, por deshidratación de Azúcares y la subsecuente formación de Reductonas

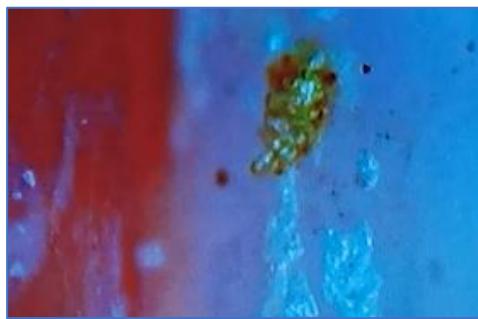


Imagen propia.

Reacción D: Fragmentación de azúcares

El mecanismo por el cual ocurre principalmente una retroaldolización y una fisión oxidativa. la fragmentación de las hexosas puede ser en C5/C1, C4/C2 O C3/C3, lo que hace que se formen furfurales.

Imagen 4.- Reacción D de un Cuerpo de Heyns, por fragmentación de Azúcares Y la subsecuente formación de Furfurales



Imagen propia

Reacción E: Degradación de aminoácidos (degradación de strecker)

Los compuestos dicarbonílicos de la Reacción de Maillard reaccionan con el grupo α amino de un aminoácido para formar una **CUERPO DE STRECKER**. la forma enólica es un α aminoácido que se descarboxila con facilidad para dar un enaminol que experimenta una autocondensación para formar un pigmento amarillo.

Imagen 5.- Reacción E, degradación de aminoácidos para formar el Emianol que corresponde al CUERPO DE STECKER

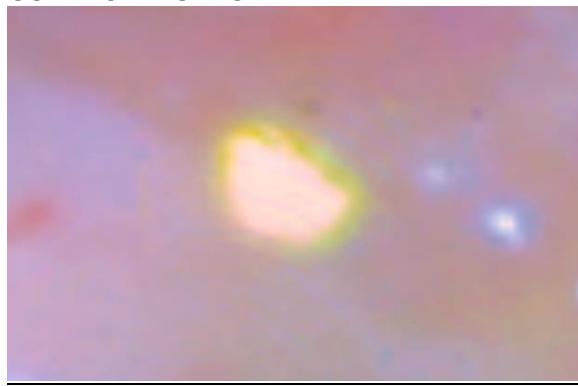


Imagen propia

Capilaroscópicamente, los Cuerpos de Strecker, aumentan la absorción de la luz UV visible a unos 280 nm., y por ende, la reflectancia de éstos oscila en una longitud de onda aproximada de 570 nm. por lo que los **CUERPOS DE STRECKER aparecen de un color amarillo**, son de forma redondeada o

irregular, y tienden a dar una reflectancia mayor, por lo que parece que brillan; y con relación a su cronología de aparición, estos se presentan por lo general entre las 24 y 48 horas de haber ingerido los alimentos.

Cuerpos de la Reacción de Maillard de Fase 3 o Agentes Finales de Glicación (AGE'S):

En esta etapa, tanto los Cuerpos de Amadori o Cuerpos de Heyns, así como los derivados de la degradación de Strecker, se degradan en compuestos α -dicarbonilos que rápidamente reaccionan con grupos amino formando un entrecruzamiento intra e intermolecular estable (Brownlee y col. 1988) formando los denominados genéricamente productos de glucosilación avanzada (“AGE”, por sus siglas en inglés: Advanced Glycosylation End-products), que son productos muy coloridos, ya que su estructura química se comporta como un cromóforo. Se conocen dos tipos de reacciones químicas:

Reacción F: condensación aldólica

Formación de quinonas a partir de productos de fragmentación de los azúcares. los aldehídos pueden originarse de las reacciones C, D Y E, y pueden reaccionar entre ellos por una condensación aldólica que forma Melanoidinas, que se consideran como AGE'S NO TÓXICOS.

Reacción G: condensación aldehído-amino y formación de compuestos heterocíclicos nitrogenados

Formación de compuestos heterocíclicos nitrogenados. los aldehídos, y en particular los A, B-insaturados, reaccionan con aminas para dar polímeros de alta masa molecular, que se consideran como AGE'S TÓXICOS. En ese orden de ideas, de acuerdo con el grupo específico de AGE, se determina una fluorescencia diferente:

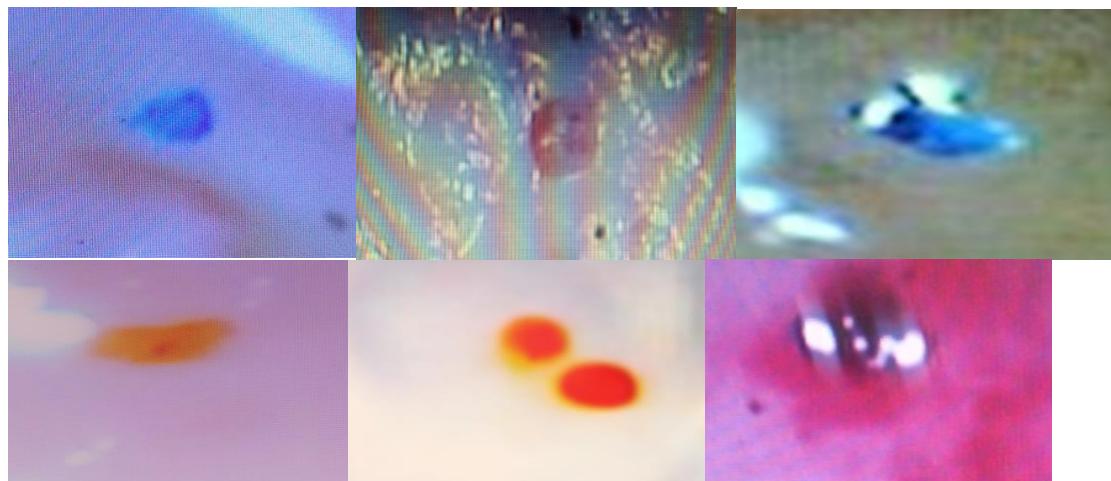
Tabla 1.- Reflectancia de los AGEs a través de Capilaroscopía, donde cada grupo de AGE tiene una reflectancia con una longitud de onda diferente de acuerdo con espectro electromagnético.

| REFLECTANCIA DE LOS AGES | | | | | |
|-------------------------------|-------------------|------------|----------------|------------------|-----------------|
| AGE | DERIVADO DE: | TIPO | VISIBLE M.N.I. | LONGITUD DE ONDA | COLOR REFLEJADO |
| AGE-1 | PENTOSIDINA | INTERMEDIO | SI | ~ 410 nm | VIOLETA |
| AGE-2 | GLICERALDEHÍDO | TOXICO | SI | ~ 480 nm | AZUL |
| AGE-3 | GLICOLALDEHÍDO | TOXICO | SI | ~ 450 nm | CIAN |
| AGE-4 | METILGLOXAL | NO TÓXICO | NO | ~ 280 nm | NO DA COLOR |
| AGE-5 | GLOXAL | NO TÓXICO | NO | ~ 300 nm | NO DA COLOR |
| AGE-6 | 3-DESOXIGLUCOSONA | NO TÓXICO | NO | ~ 350 nm | NO DA COLOR |
| Productos Entrecruzamiento | GOLD | NO TÓXICO | SI | ~ 590 nm | NARANJA |
| | MOLD | NO TÓXICO | SI | ~ 640 nm | CAFÉ |
| | DOLD | NO TÓXICO | SI | ~ 720 nm | ROJO |

M.N.I = Método No Invasivo

Imagen 6.- Agentes Finales de Glicación (AGE'S) identificables por Capilaroscopía

A) AGE tipo 1, B) AGE tipo 2, C) AGE tipo 3, D) AGE tipo GOLD, E) AGE tipo DOLD, F) AGE tipo MOLD.



Independientemente del tipo de AGE del que se trate, estos serán visibles cronológicamente entre las 48 y 72 horas de haberse ingerido el carbohidrato; sin embargo, los AGE'S NO TÓXICOS, reportan un menor daño metabólico, mientras que los AGE'S tipo 2 y 3 que son considerados TÓXICOS, generan un daño mayor al transformar un metabolismo aeróbico en anaeróbico y producen acidez celular.

En este orden de ideas, podemos establecer que la Reacción de Maillard es un proceso bioquímico que se genera en un periodo de 72 horas desde la ingesta del alimento, y que tiene un comportamiento continuo y continuado, es decir, es continuo ya que inicia cada vez que se ingieren los alimentos, y por ende, se repite continuadamente, incluso varias veces al día.

Tabla 2: Fases de la Reacción de Maillard

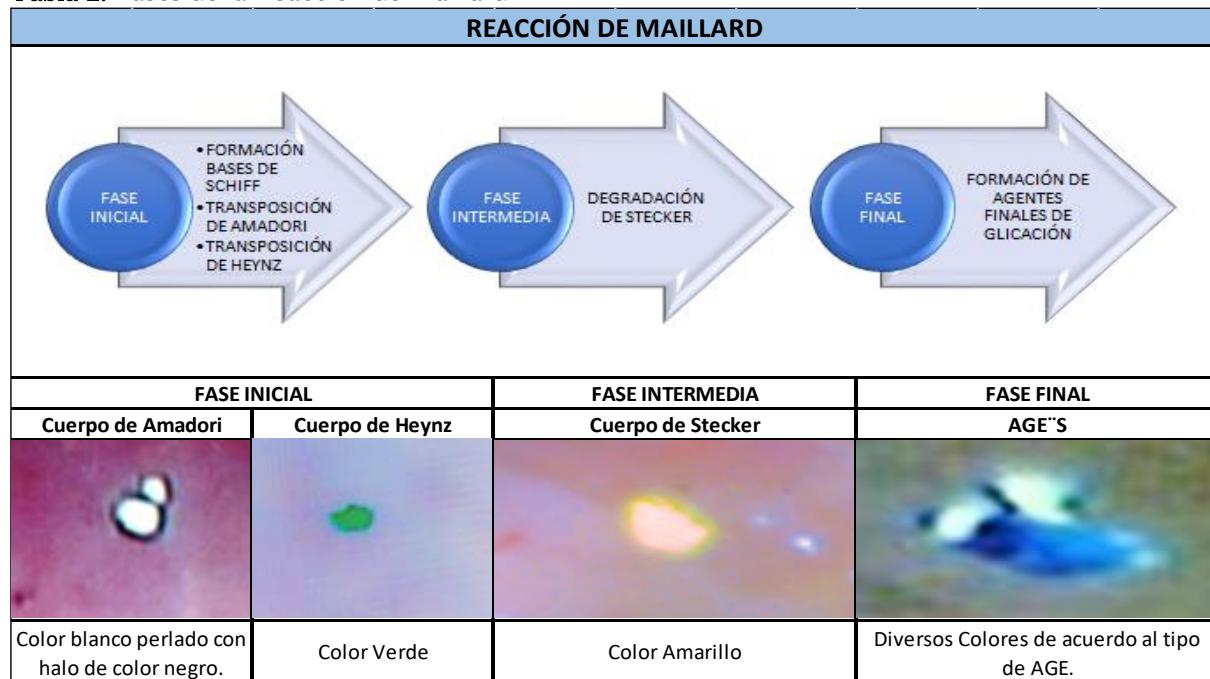


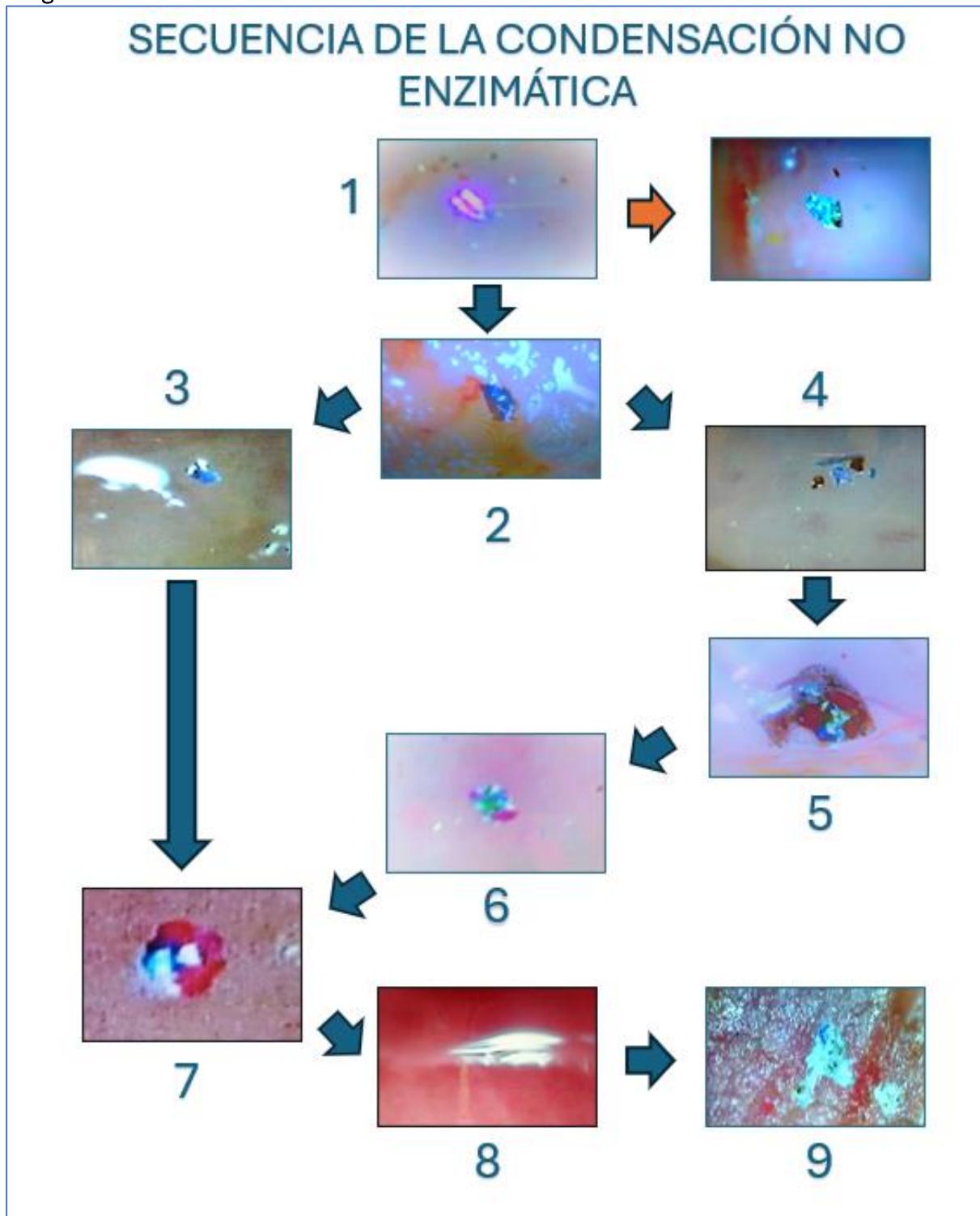
Tabla e Imágenes propias

Ahora bien, posterior a las 72 horas, estos procesos de la Reacción de Maillard, son modificados por una Resistencia a la Leptina, que origina una cadena de reacciones químicas donde el Agente Final de Glicación, por efecto de la hormona leptina, genera una Condensación NO Enzimática que genera la conversión final de un carbohidrato a un lípido y su subseciente adhesión al tejido, que se acumula por el paso del tiempo, capa sobre capa, lo que hace que a nivel de órgano, se produzca una “lipogénesis de novo”, que es una vía metabólica compleja y enormemente regulada, que convierte los carbohidratos de la dieta, en ácidos grasos, que una vez esterificados se almacenan en el tejido adiposo como colesterol LDL o como triglicéridos.

Capilaroscópicamente, hemos podido determinar la cadena de reacciones químicas que se suceden en los tejidos que desarrollan resistencia a la leptina, y con ello hemos podido, acreditar las implicaciones fisiológicas de la leptina no sólo en el eje cerebro – tejido adiposo, sino que hemos, acreditado la implicación de la leptina en la bioquímica corporal, y sus procesos a nivel tisular, caracterizados por una concatenación de nueve reacciones químicas que definimos como “condensación no enzimática”, la cual, como su nombre lo dice, no requiere de presencia de enzimas para que se ejecuten en los tejidos corporales.

Estas reacciones químicas, se generan en un continuo y continuado y explican la interrelación entre insulina y leptina, así como la continuidad de la Reacción de Maillard y de pardeamiento no enzimático, siendo la secuenciación de estas reacciones químicas la siguiente:

Imagen 7.- Secuencia de la Condensación NO Enzimática



1.- Dimerización del AGE, 2.- Nitrosilación del AGE. 3.- Reacción aldólica. 4.- Reacción aldehido – amina. 5.- Conjugación. 6.- Condensación. 7.- Isomerización. 8.- Lipogénesis. 9.-Adhesión al tejido.

En ese sentido, concluimos que la Capilaroscopía, permite ver en tiempo real factores bioquímicos, no sólo de la reacción de Maillard, sino que, además, podemos ver los factores que afectan estas reacciones mismas, como: la identificación de factores inflamatorios como citocinas en las paredes celulares, las Reacciones de Pirólisis, y el desbalance redox provocado por ataques de radicales libres de oxígeno, hidrógeno y principalmente de nitrógeno, comprobando la interrelación de todos estos procesos en la misma reacción de Maillard y la Condensación No enzimática conforme al siguiente esquema e imágenes:

Figura 9.- Interacción de factores en el desarrollo de la Reacción de Maillard y la Condensación NO Enzimática

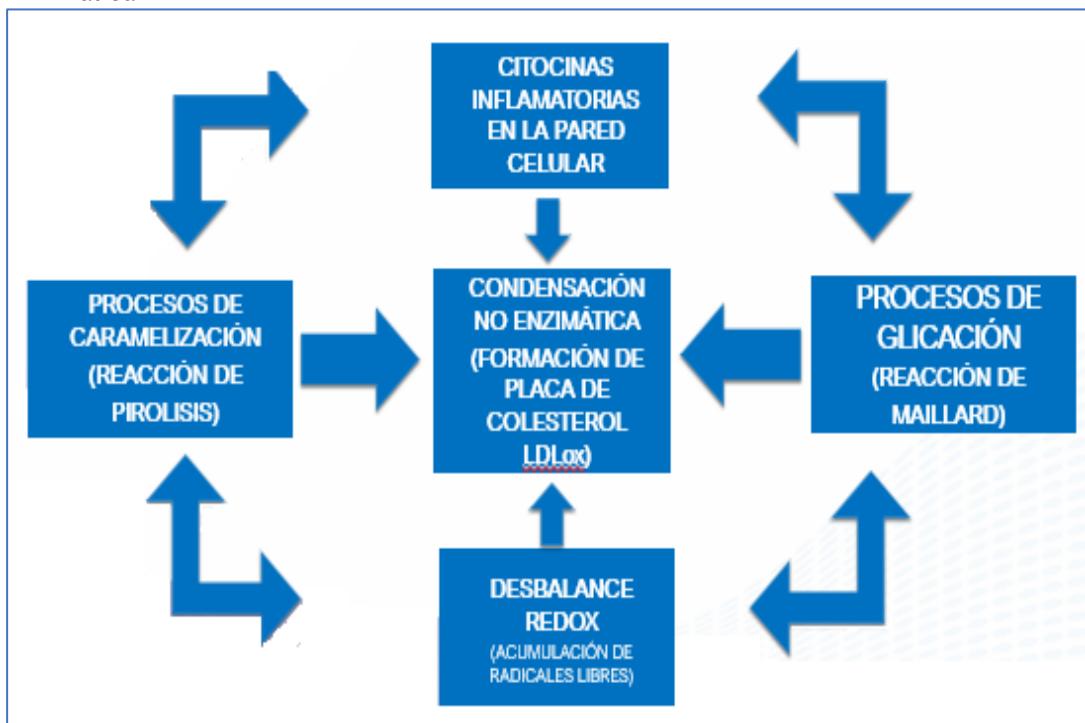


Figura propia

Imagen 8.- Obsérvese el ataque de Radicales libres de Nitrógeno (RNS), en específico Peroxinitrito, que forma halo negro alrededor del AGE, lo que demuestra la interacción del Desbalance Rédox provocado por radicales libres dentro de la misma reacción bioquímica.

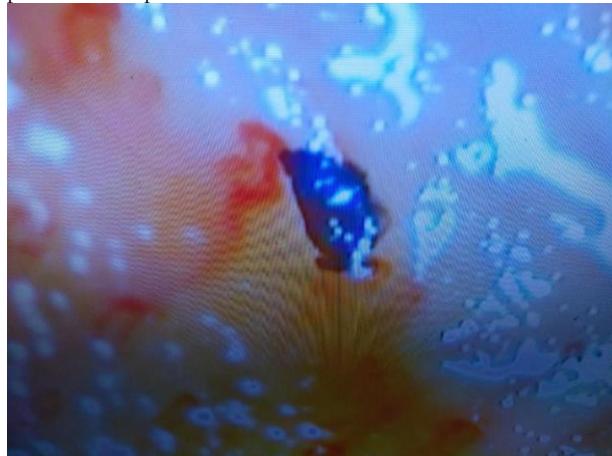


Imagen propia.

Aunado a lo anterior, superamos las expectativas de este estudio, ya que también nos permitió identificar las implicaciones de diversas biofrecuencias y la modificación de la energía en estos procesos bioquímicos; se identifican, *in vivo* y en tiempo real, las fuerzas electromagnéticas generadas por los propios AGE'S, y la participación y formación de enlaces como las fuerzas de Vander Valls entre los diferentes cuerpos de la Reacción de Maillard, lo que hace que exista atracción de los mismos para generar la sucesión de reacciones químicas.

Imagen 9.- AGE tipo DOLD, en un tejido hipóxico, donde se observa la presencia de ondas electromagnéticas que modifican la biofrecuencia de los tejidos

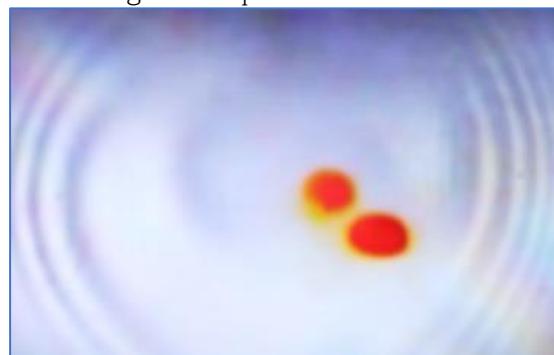


Imagen 10.- Atracción electromagnética entre Cuerpos de la Reacción de Maillard

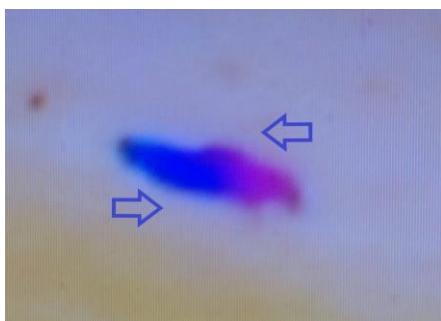


Imagen propia.

Por fuerzas electromagnéticas, los AGE'S tienden a atraerse unos con otros, por lo general uno tóxico con uno no tóxico, o incluso cuerpos iniciales o intermedios con un AGE.

Imagen 11.- Obsérvese la interacción de las fuerzas de Vander-Vals en la atracción que existe entre los diferentes Cuerpos de la Reacción de Maillard, donde al combinarse se demuestra la pérdida de energía en la Reacción Bioquímica.



Imagen propia

Por lo que podemos demostrar que en los tejidos existe una implicación de diversas biofrecuencias, tanto físicas como químicas, que hasta el momento solamente se identificaban en laboratorio, pero nunca se habían identificado in vivo, por lo que este autor, es pionero en la identificación in vivo de las biofrecuencias corporales.

Ahora bien, al relacionar los resultados anteriores de la prueba de Capilaroscopía, con la evaluación de las personas con la prueba de Bioimpedancia, podemos ver que existe una relación directamente proporcional entre la presencia de la Reacción de Maillard y la Condensación NO Enzimática, que produce la lipogénesis de novo y el subsecuente aumento de la masa grasa, y que resulta en proceso

de glucogenólisis a nivel muscular, lo que se traduce en la pérdida de la masa muscular; datos que se obtienen con la prueba de Bioimpedancia, lo que comprueba la identificación de las reacciones químicas por Capilaroscopía, mediante el Sistema de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico (Sistema ATDM).

Imagen 12.- Proceso tisular y bioquímico que inicia la Lipogénesis de Novo, visto en tiempo real por Capilaroscopía. A) Imagen capturada directamente de la pantalla del Capilaroscopio. B) Ampliación de la Imagen, donde se observa la conjunción de diversos Cuerpos de la Reacción de Maillard, donde al conjuntarse realizan la Condensación NO enzimática para la formación de Colesterol LDL.



Por ende, podemos concluir que la base bioquímica de la Reacción de Maillard y la Condensación NO enzimática puede ser diagnosticada en tiempo real por la Capilaroscopía, y se puede secuenciar cada uno de los pasos de estas reacciones, así como sus acciones e interacciones con otros factores relacionados con la resistencia a la Insulina y la Resistencia a la Leptina.

DISCUSIÓN

La Reacción de Maillard y la Condensación NO Enzimática se encuentran directamente relacionadas con la Resistencia a la Insulina, y durante muchos años esta última ha sido determinada como un factor detonante, pero a la vez establecida como un proceso crónico – degenerativo, que se sucede a lo largo de muchos años. La concatenación de las reacciones que se ven involucradas en la Reacción de Maillard son poco conocidas, y solamente han sido estudiados *in vitro*; los compuestos generados en la reacción de Maillard, de acuerdo con los datos reportados en los mecanismos de desarrollo de fluorescencia en función del tiempo, tienen diversos comportamientos: algunos muestran un máximo del fluorescencia (Pearce, 1950; Oberby y Frost, 1952; Braisier y Labuza, 1992; Namiiki y col., 1993;

Morales y van Boekel, 1997), en otros estudios la fluorescencia aumenta continuamente (Adhikari, 1973; Cerruti y col., 1985; Morales y col., 1997; Matiacevich y Buera, 2006) y en otros estudios: la fluorescencia aumenta y luego se mantiene constante (Kato y col., 1989; Morales y Jiménez-Pérez, 2001), pero en ningún estudio se han investigado *in vivo*, y mucho menos, se ha secuenciado el proceso metabólicamente hablando.

Sabemos que los Métodos NO Invasivos, son un tema que va a revolucionar el área de diagnóstico.⁽²⁹⁾ La Capilaroscopía es uno de ellos, de fácil implementación, bajo costo y alto impacto, que detecta las causas de las enfermedades y que cambia paradigmas de lo subjetivo a lo objetivo, y su uso esta tomando un auge bajo un modelo Preventivo – Predictivo como lo es el Sistema de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico (Sistema ATDM).⁽³⁵⁾

Tal y como lo describe el investigador y filósofo argentino-mexicano Enrique Dussel, que dice: “*No es nada descubrir algo nuevo, hay que descubrir para que se descubre*”,^(38,39) la Capilaroscopía se ha consolidado para ser una herramienta integral del Diagnóstico Metabólico en tiempo real, ya que puede hacerse en el propio consultorio, en jornadas Médico – Asistenciales y en cualquier lugar, y es un examen de gran valor como complemento en la investigación clínico – laboratorial⁽³⁶⁾ de indiscutible utilidad en la detección temprana de enfermedades, y actualmente considerada “a pleno título” como un recurso clave en el diagnóstico metabólico, incluso con valor pronóstico.⁽³⁷⁾

Es por ello que este autor Victor Alfonso Abuadili Garza, se ha dado a la tarea de investigar por más de 15 años el alcance de la CAPILAROSCOPÍA, como técnica de diagnóstico, desde una perspectiva de la causa o una desde el efecto, de tipo no invasivo, para el diagnóstico oportuno de múltiples condiciones de salud o enfermedad, permitiendo ver el daño a los tejidos, la microcirculación y el metabolismo, hasta 10 años antes de que la persona debute con una enfermedad.^(40, 41, 42)

El suscito, desarrolla la metodología de la VALORACIÓN METABÓLICA como un método de gabinete *in situ*, bajo la metodología del Sistema de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico (Sistema ATDM), que arroja una medición matemática preventiva y predictiva, que se constituye como un tamizaje, el cual permite la valoración del estado metabólico de las personas, en tiempo real, generando un semáforo de afectación metabólica, que permite identificar las causas de

las enfermedades, el daño ya presente en los tejidos y órganos del cuerpo, y determinar predictivamente las consecuencias que se pudiesen generar, de no revertir la tendencia que se presenta, lo que permite, orientar adecuadamente las acciones, para una atención oportuna. ^(40, 41, 42)

Con este estudio comprobamos que la Capilaroscopía es un Método no invasivo, que permite identificar en tiempo real,⁽⁴⁰⁾ no solamente las diferentes sustancias que comprenden la Reacción de Maillard y la Condensación NO Enzimática,⁽⁴²⁾ sino que además nos permitió ver la secuenciación de la misma de etapa en etapa, y correlacionar estas imágenes con la valoración clínica de la Prueba de Bioimpedancia, lo que nos permite establecer, que existe una relación directamente proporcional entre la Resistencia a la Insulina demostrada por medio de somatometría por Bioimpedancia en función de la Relación de la Composición Corporal, con los procesos de Reacción de Maillard, así como que también si existe relación directamente proporcional respecto del Desbalance Redox demostrada mediante el indicador de la Edad Metabólica del Paciente obtenida por Bioimpedancia y los procesos de estrés oxidativo y nitroestativo demostrados en la Capilaroscopía. Así como una relación directamente proporcional entre el parámetro de la Grasa Visceral y la adhesión de Colesterol LDL ox/nx al tejido. Además de las alteraciones microcirculatorias en cuanto a densidad capilar, flujo circulatorio y morfología capilar.^(40, 41, 42)

Es claro que se deben hacer más estudios, casuísticos y estadísticos para determinar mejor estas implicaciones metabólicas, perfectamente identificadas por Capilaroscopía y este autor hace un compromiso de hacer en un siguiente artículo, la investigación que amplie este conocimiento en beneficio de la humanidad.

CONCLUSIONES:

La Capilaroscopía es un elemento de diagnóstico NO invasivo, en tiempo real, de bajo costo y alto impacto, fácil de realizar, incluso en el mismo consultorio médico o en Jornadas o brigadas de salud, en cualquier parte del mundo, que no requiere de consumibles. Actualmente se está ampliando su uso a diferentes ramas de la medicina, tomando un principal auge bajo un modelo preventivo – predictivo.

Este método diagnóstico ha permitido identificar etapa por etapa las reacciones implicadas en la reacción de Maillard y la Condensación NO enzimática, permitiendo establecer que existe una relación directamente proporcional con la Resistencia a la Insulina y la Resistencia a la Leptina, lo que permite modificar el entendimiento, que hasta antes de este estudio, se tenía respecto de estos temas como un proceso crónico- degenerativo, y establecer que la Resistencia a la Insulina y la Resistencia a la Leptina son procesos agudos que se suceden de forma continua y continuada en el cuerpo en un plazo de 72 horas a partir de la ingesta de los alimentos.

Este estudio pionero, bajo los criterios del Sistema de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico (Sistema ATDM), permitió tener una plataforma estadístico-analítica de big data, bajo un protocolo multicéntrico, multipaís, que permite tener información del estado de salud de las personas en lo individual, en lo grupal, en los regional y por país; y los resultados de esta investigación generan una nueva perspectiva, para poder realizar intervenciones académicas, sanitarias y médicas, con una expansión mundial, hacia un sistema de salud de tipo preventivo – predictivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Agenda 2030 y los Objetivos de Desarrollo Sostenible de la Organización de las Naciones Unidas.
- 2- Cabra, J., (2008). Metabolic syndrome as a cardiovascular disease risk factor: patients evaluates in primary care; *BMC Public Health.* Recuperado de bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.../1471-2458-8-2
- 3- Wilson, D. (2009). New perspectives on health disparities and obesity interventions in youth; In *Journal of Pediatric Psychology* 34(3):231-244.
- 4- Montero, T., De Mendoza Amat, J., y Cabrera Rosell, P. (2001). Daño múltiple de órganos: morfología de la respuesta inflamatoria sistémica. En *Revista Cubana Medicina Militar* 30(1):77-88. CLASICA.
- 5- Andersen, M., Regueira, T., y Leighton, F. (2006). Estrés oxidativo en el paciente crítico. En *Revista Médica de Chile* 134(1):649 – 656. CLASICA.

- 6- Antico Arciuch, V., Elguero, M., Pedroso, J., Carreras, M. (2012). Mitochondrial regulation of cell cycle and proliferation. In *Antioxidants and Redox Signaling*. 10(16):1150-1180.
- 7- García – Macia, M., (2012). Reflexión acerca del estudio del estrés oxidativo en la investigación reciente. Recuperado de <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/Perspectivas/Editorial/5299>
- 8- Hood, A., Vikram, K., (2015) Nutritional status assessment in adults. Recuperado de <http://emedicine.medscape.com/article/2141861-overview>
- 9- Jonides, L. (2004) What children are eating: for many – it's too much; Meds cape Nurses; 2004. Recuperado de www.medscape.org/viewarticle/474963 CLÁSICA.
- 10- Michelle, Y., Fulton, J., Nelson D. Kohl, H.(2007). Cigarette smoking status and the association between media use and overweight and obesity. In *American Journal of Epidemiology*. 166(7):795-802. CLÁSICA.
- 11- Houston, M. (2010) The role of cellular micronutrient analysis, Nutraceuticals, Vitamins, Antioxidants and minerals in prevention and treatment of hypertension and cardiovascular disease. In *Therapeutics Advanced Cardiovascular Disease* 4(3):165-183. CLÁSICA.
- 12- Kay Fox, M., Pac, S., y Devaney, B. (2004). Feeding infants and toddlers study, what foods are infants and toddlers eating? In *Journal of the American Dietetic Association*. 1(104):22-30. CLÁSICA.
- 13- Taveras, M. (2009). The physician faculty scholars program of the robert wood foundation; In *Pediatrics*. 17(123):1177-1183. CLÁSICA.
- 14- Wilson, D. (2009). New perspectives on health disparities and obesity interventions in youth; In *Journal of Pediatric Psychology*. 34(3):231-244. CLÁSICA.
- 15- Ford, A., Bergh, C., (2010). Treatment of childhood obesity by retraining eating behaviour: randomised controlled trial. In *American Journal of Epidemiology*. 94(3):1-7. CLÁSICA.
- 16- Bahrami, H., Bluemke, D. A., Kronmal, R. (2008). Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity. In *Journal of the American College of Cardiology* 51(18):1775-83. CLÁSICA.

- 17- Fuentes, M., Olmos, P., y Santos, J.L., (2015). Productos finales de glicación avanzada (AGEs) y su importancia en enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición. En *Revista Chilena de Endocrinología y Diabetes*. 8(2):70-77
- 18- Actis Dato, S., y Rebolledo, O. (2000). La glicación y glicooxidación de las lipoproteínas, su importancia en la diabetes mellitus. En *Medicina*. 5(60):645-656. CLÁSICA.
- 19- Bengmark, S. y Gil, A. (2007). Productos finales de la glicación y de la lipoxidación como amplificadores de la inflamación: papel de los alimentos. En *Nutrición Hospitalaria*. 22(6):625-640. CLÁSICA.
- 20- Matiacevich, S.B. (2008). Caracterización y fotoestabilidad de los compuestos Fluorescentes y pardos generados en reacciones enzimáticas y no enzimáticas. Implicadas en la conservación de materiales orgánicos. TESIS DOCTORAL. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires.
- 21- Rossi, J.P. (2007). La combinación de los azúcares con las biomoléculas desde la cocina al organismo. En Medicina (Buenos Aires). (67): 161-166. CLÁSICA.
- 22- Aponte Ramírez, L., Ramírez Zayas, R., Hernández González, S., y Somontes Zamora, D. (Noviembre-Dieciembre 2009) Los procesos de glucosilación no enzimática. En Revista Archivo Médico de Camagüey. 13(6):1-9. ISSN 1025-0255.
- 23- González Flecha, L., Castello P.R., Gaggardino, J.J. y Rossi, J.P. (2000) La glucosilación no enzimática de proteínas. Mecanismo y papel de la reacción en la diabetes y el envejecimiento. En Ciencia al Día Internacional. 3(2):1-17. ISSN 0717-3849. CLÁSICA.
- 24- Guzmán Velázquez, L.J., Guevara-Vásquez, A.M. y Marín, C. (2013) S-Nitrosilación de proteínas: Implicancias en la biología molecular del cáncer. En Revista Farmaciencia Diciembre 1(2)
- 25- Aguirre Rivera, A.A., Pleitez Santamaría, S.S. (2017). Aplicación de una técnica no invasiva por autofluorescencia para la determinación de productos finales de glicación avanzada en Tabaquistas. TESIS DOCTORAL. Facultad de Ciencias de la Salud “Dr. Luis Edmundo

Vásquez” Escuela de Medicina, Universidad Dr. José Matías Delgado, San Salvador, El Salvador.

- 26- Gómez, J., Islas, M. (2016). Productos finales de glicación avanzada (AGEs) y sus receptores (RAGEs). En Farmacología Molecular AGEs y RAGEs. Septiembre 2016 p. 2-4. Disponible en: https://www.academia.edu/6129887/Farmacolog%C3%ADa_Molecular AGEs_y_RAGEs_FORMACIO%C3%93N_DE LOS PRODUCTOS FINALES DE LA GICACI%C3%93N_AVA_NZADA
- 27- Cárdenas-León, M., Díaz-Díaz, Eulises, Argüelles-Medina, R., Sánchez-Canales, P., Díaz-Sánchez, V. y Larrea, F. (2009). Glicación y entrecruzamiento de proteínas en la patogénesis de la diabetes y el envejecimiento. 61(6):505-520.
- 28- Real-Peña, E. (2012). Identificación de la composición de tejidos biológicos a partir de medidas de reflectancia difusa. TESIS DE LICENCIATURA. Escuela Técnica Superior de Ingenieros Industriales y de Telecomunicación, Universidad de Cantabria.
- 29- Canjura Guzmán, R.A. (2014). Determinación de compuestos de glicación avanzada (AGE) en tejido humano por método no invasivo de espectroscopía óptica. TESIS DE LICENCIATURA. Facultad de Ciencias Naturales y Matemática, Escuela de Física. Universidad de El Salvador.
- 30- Gómez, M., Urquijo, P., Mela, M. y Pittana, P. (2011). Capilaroscopía periungueal. Método de estudio e indicaciones. En Archivo Argentino en Dermatología. 1(61):197-202.
- 31- Colmenares-Roldán, L.M., Vélazquez-Franco, C.J. y Mesa-Navas, M.A. (2016). Capilaroscopía en la esclerosis sistémica: una revisión narrativa de la literatura. En Revista Colombiana de Reumatología. 23(4):250-258.
- 32- Kaminska-Winciorek, G., Deja, G., Polanska, J. y Jarosz-Chobot, P. (2012). Diabetic microangiopathy in capillaroscopic examination of juveniles with diabetes type 1. In: Postepy Hig Med Dosw (66):51-59.
- 33- Po-Chi, H., Pei-Yung, L., Hen-Hong, C., Chiang, J.Y., Yu-Chuen, H. y Lun-Chien, L. (2016). Nailfold capillary abnormalities are associated with type 2 diabetes pregoression and correlated with peripheral neuropathy. In: Medicine 95(52): 1-7. E5714.

- 34- Kuryliszyn-Moskal, A., Dubicki, A., Zarzycki, W. y Zonnenberg, M.G. (2011). Microvascular abnormalities in capillaroscopy correlate with higher serum IL-18 and sE-selectin levels in patients with type 1 diabetes complicated by microangiopathy. In: *Folia Histochemical et Cytobiologica* 49(1):104-110.
- 35- ABUADILI GARZA, V. A. (2025). Capilaroscopía, La Herramienta Diagnóstica De Una Nueva Medicina Individualizada Basada En Evidencias. *Sapiens in Medicine Journal*, 3(3), 1-28. <https://doi.org/10.71068/gp4gja29>
- 36- Abuadili Garza Victor Alfonso. (2019). La Nueva perspectiva de la Salud, Quitando las diez causas de todas las enfermedades. Ciudad de México. Editorial Certificado de derecho de autor INDAUTOR número de registro 03-2019-111110430500-01.
- 37- Abuadili Garza , V. A. (2025). Capilaroscopía, una nueva manera de entender la salud humana. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 9(4), 11474-11517. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i4.19752
- 38- Dussel, E. "No es nada descubrir algo nuevo, hay que descubrir para qué se descubre". Ciencia, Tecnología y Política, Año 2 N°2 Enero-Junio 2019. ISSN 2618-2483 En: www.revistas.unlp.edu.ar/CTyP
- 39- Dussel, E. El concepto de científicidio. Ciencia, Tecnología y Política. Año 7 N° 13 Noviembre 2024. ISSN 2618-2483
- 40- Abuadili Garza Victor Alfonso. (2023). Manual de Aplicación de Técnicas para la Observación Metabólica (ATOM), Sistema de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico (Sistema ATDM). Registro INDAUTOR número 03-2023-120413281700-01.
- 41- Abuadili Garza Victor Alfonso. Manual de Aplicación de Técnicas para la Valoración Metabólica. Sistema de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico (Sistema ATDM). Registro INDAUTOR número 03-2020-022411275900-01.
- 42- Abuadili Garza Victor Alfonso. Manual de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico (ATDM), Sistema de Aplicación de Técnicas para el Diagnóstico Metabólico (Sistema ATDM). Registro INDAUTOR número 03-2023-120113313900-01.