

Polimorfismos asociados con la susceptibilidad para pie diabético: una revisión integrativa

Polymorphism associated with diabetic foot susceptibility: a integrative review

Josué Medina-Fernández¹
Sandra Cecilia Esparza-González^{2,*}
Antonio Yam-Sosa³
Daniel Sifuentes-Leura⁴

1. Enfermero. Máster en Enfermería. Universidad Autónoma de Coahuila. México.
2. Química Fármaco-Bióloga. Máster en Ciencias. Doctora en Ciencias Morfológicas. Universidad Autónoma de Coahuila. México.
3. Enfermero. Máster en Ciencias de la Enfermería. Doctor en Ciencias de la Enfermería. Universidad Autónoma de Yucatán. México.
4. Enfermero. Máster en Ciencias de la Enfermería. Doctor en Ciencias de la Enfermería. Universidad Autónoma de Coahuila. México.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sceciliaesparza@gmail.com (Sandra Cecilia Esparza González).

Recibido el 22 de mayo de 2019; aceptado el 12 de junio de 2019

RESUMEN

Introducción: La presencia del pie diabético es una complicación frecuente en la persona que vive con diabetes. En su etiopatogenia confluyen factores conductuales, ambientales y el control de la enfermedad; no obstante, se reconoce la influencia de factores genéticos en su desarrollo y evolución. **Objetivo:** Sistematizar la asociación de los polimorfismos genéticos como riesgo para el desarrollo de pie diabético a través de la producción científica indexada. **Metodología:** Revisión bibliográfica de los años 2010 a 2018; se realizó mediante la búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus, CONRICYT y WOS. Los descriptores fueron tres: "polymorphism" AND "diabetic foot" OR "foot ulcer diabetic". Se incluyeron artículos a texto completo en inglés con metodología de casos y controles, y que midieran estadísticamente factores de riesgo mediante la *odds ratio* y los riesgos relativos. Se utilizó la plataforma FLC 2.0 para evaluar la calidad del estudio. **Resultados:** 13 artículos cumplieron con los criterios de inclusión; se identificaron 9 polimorfismos como factores para la aparición de pie diabético: HIF-1 α , MCP-1-2518A/G, TLR9-1237 T/C, MAPK14 rs80028505, LOX G473A, gen *FokI* del receptor VDR, MMPs-1562C>T, TCF7L2, HIF-1 α p582s y 4 como factores protectores: VEGF rs699947, VEGF-634G/C, eNOS Glu298Asp y VEGF 2578 C/A. **Conclusión:** La susceptibilidad, gravedad y aparición del pie diabético está asociado con factores genéticos implicados en distintos mecanismos fisiopatológicos.

PALABRAS CLAVE: Polimorfismo genético, polimorfismo de nucleótido simple, pie diabético, revisión, factores de riesgo.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic foot is a frequent complication in patients with diabetes. The risk factors associated with its development and evolution are related to the behavioral, environmental and disease control characteristics, however, the influence of genetic factors in the development of this complication has been recognized. **Objective:** To analyze the available evidence on the association of genetic polymorphisms in the risk of presenting diabetic foot. **Methodology:** Articles were reviewed in English, not older than 10 years, with a methodology of cases and controls that statistically measure risk factors through odds ratio and relative risk. Therefore the search was performed in databases such as PubMed, Scopus, CONRICYT and WOS with maximum date until January 31, 2018. Controlled descriptors "polymorphism" AND "diabetic foot" OR "foot ulcer diabetic" were applied. The FLC 2.0 platform was used to evaluate the quality of the study. **Results:** Thirteen articles were selected, there being 9 polymorphisms with risk factors such as HIF-1 α , MCP-1-2518A/G, TLR9-1237 T/C, MAPK14 rs80028505, LOX G473A, *FokI* gene of the VDR receptor, MMPs-1562C>T, TCF7L2, HIF-1 α p582s and 4 protective factors such as VEGF rs699947, VEGF-634G/C, eNOS Glu298Asp and VEGF 2578 C/A. **Conclusion:** The susceptibility, severity and appearance of diabetic foot they are associated with genetic factors that are involved in different physiopathological mechanisms.

KEYWORDS: Genetic polymorphism, single nucleotide polymorphism, diabetic foot, review, risk factors.

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una de las enfermedades crónicas no transmisibles más comunes, así como un fenómeno epidemiológico cada vez más recurrente en muchas naciones¹. Una de las complicaciones de la enfermedad es el pie diabético, que se entiende como el conjunto de síndromes en los que existe neuropatía, isquemia e infección; provocan alteraciones tisulares o úlceras secundarias a microtraumatismos².

Se calcula que el pie diabético ocurre en el 20% de los pacientes con diabetes³; su riesgo aumenta con la edad y es siete veces mayor en las personas con más de 65 años⁴. Además de la edad, existen otros factores que se han asociado al desarrollo de pie diabético, como los polimorfismos. Este factor es considerado como un marcador para predecir una patología o una complicación, ya que observa las variaciones naturales en la secuencia del ácido desoxirribonucleico (ADN), por medio del cual se manifiestan las diferencias entre los individuos⁵.

Por otro lado, está la asociación de los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP por sus siglas en inglés de *Single Nucleotide Polymorphism*) como marcadores genéticos. Se ha estimado que es posible detectar, en la secuencia genética, diferencias de nucleótidos entre individuos no emparentados. Estas variaciones en la secuencia de ADN pueden seguirse de una generación a la siguiente, por lo que la identificación de los SNP constituye el tipo más abundante y útil para la construcción de mapas genéticos⁶.

Debido a esto, la investigación de polimorfismos asociados a pie diabético ha ido cobrando más importancia, ya que se espera tener una serie de marcadores genéticos con base en los polimorfismos para identificar tempranamente el riesgo de desarrollar pie diabético en la población con diabetes. En el caso particular, se ha demostrado que en las personas que viven con diabetes, la presencia de un SNP puede alterar el proceso de cicatrización, causar afectaciones a nivel vascular o, por el contrario, actuar como factor protector de la aparición del pie diabético⁷.

Tomando en cuenta el aporte a nuestra ciencia, esta revisión permite parte de la aplicación de la intervención del libro *Nursing Intervention Care* (NIC) llamado "Identificación de riesgos: genético", el cual trata de determinar los posibles riesgos genéticos mediante la investigación de opciones de pruebas de diagnóstico que confirmen o predigan la presencia de una alteración genética asociada a una enfermedad⁸.

Así mismo, los artículos relacionados con los polimorfismos son un tema que va en creciente aumento de información, por lo que se observa como un área de oportunidad en la elaboración de una revisión encaminada a conjuntar artículos que relacionen estas variables, abriendo el panorama para la comprobación y estudio de nuevos polimorfismos asociados con el desarrollo de pie diabético en diferentes poblaciones del mundo.

A partir de lo anterior se plantea el objetivo de la presente revisión integrativa: sistematizar la asociación de los polimorfismos genéticos como riesgo para el desarrollo de pie diabético a través de la producción científica indexada.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica, de septiembre a diciembre de 2018, de los estudios, con el propósito de identificar artículos sobre polimorfismo asociados con el desarrollo de pie diabético. La búsqueda se realizó en las bases de datos informatizadas PubMed (9), Scopus (1), CONRICYT (2) y WOS (1). Los descriptores controlados principales y empleados en combinación fueron tres conceptos "polymorphism" AND "diabetic foot" OR "foot ulcer diabetic". Se incluyeron artículos a texto completo en inglés y español con diseño de casos y controles, no mayor de 10 años de antigüedad y evaluado cuantitativamente mediante *odds ratio* o riesgo relativo. Se excluyeron estudios publicados solo en forma de resumen, casos clínicos, sin grupo control o que incluyeron participantes menores de edad.

Como parte de las estrategias de búsqueda se evaluó la calidad de los artículos con la plataforma FLC 2.0, se realizó una lectura crítica y generó fichas para dar respuesta a la pregunta de investigación. Finalmente, se consideraron aquellos artículos con calidad media o alta.

Los pasos que se siguieron para la selección de los artículos fueron, primeramente, leer el título y el resumen con el fin identificar la pregunta de la investigación y los criterios de inclusión; si se cumplió el primer paso, se procedió con el segundo, que fue la lectura metódica de los artículos completos por tres investigadores. Finalmente, se extrajo la información para dar respuesta a la pregunta de investigación. De cada artículo se consideró: primer autor, fecha de publicación, número de participantes, procedencia de la población, diseño del estudio, criterios de inclusión y exclusión, polimorfismo analizado, carácter observado y estimaciones de los desenlaces estudiados (*odds ratio* [OR], riesgo relativo [RR]). La revisión arrojó como resultado 34 artículos relacionados con el tema; 13 cumplieron con los criterios de elegibilidad para su análisis crítico. En la figura 1 se presenta el proceso con base al modelo PRIISMA.

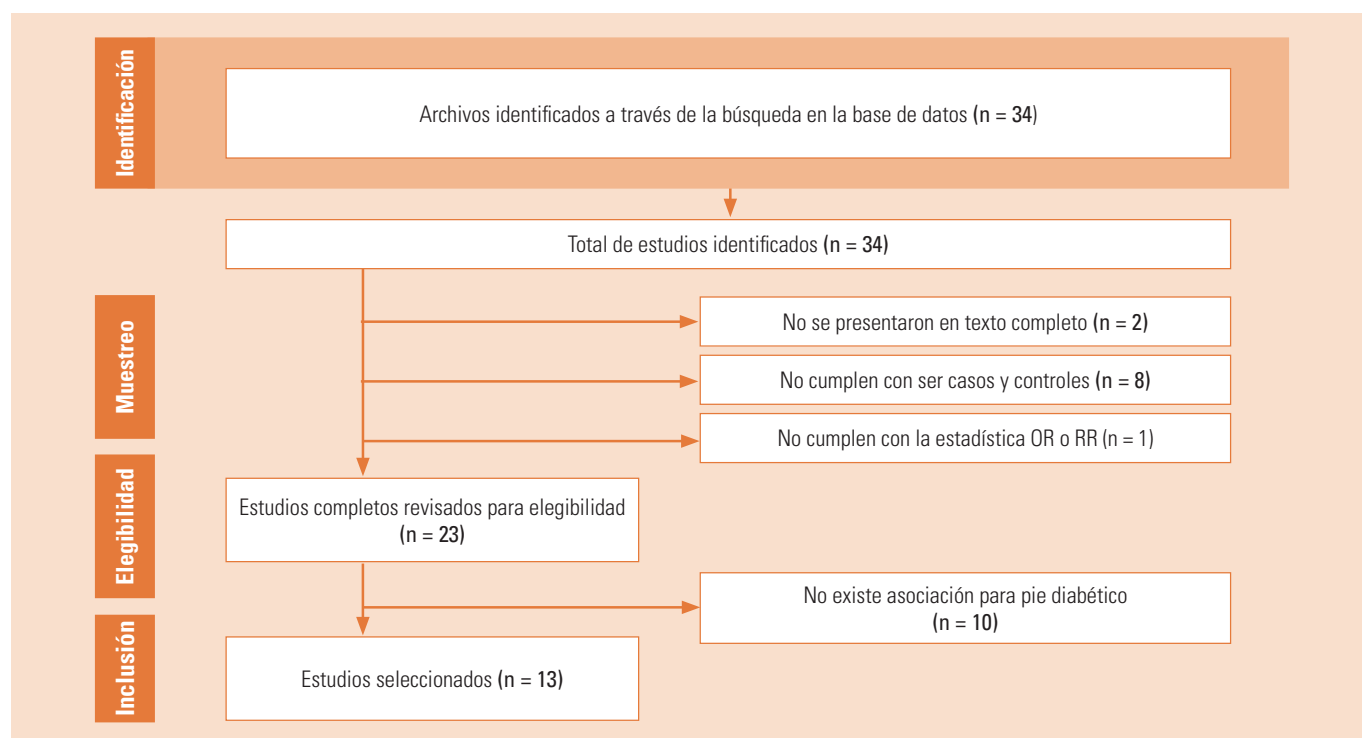


Figura 1. Diagrama de flujo. Cribado de los artículos seleccionados según PRIISMA.

RESULTADOS

Se distinguen nueve polimorfismos asociados con la aparición de pie diabético y cuatro que contribuyen a evitar la aparición de la complicación. En la tabla 1 se presentan los polimorfismos asociados con el pie diabético.

Polimorfismos asociados con la aparición de pie diabético

FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA 1 α (HIF-1 α)

El objetivo del estudio de Pichu et al.⁹ fue determinar la asociación del polimorfismo HIF-1 α en personas con y sin pie diabético. El estudio se realizó en población adulta de un hospital de la India. La muestra fue de 529 individuos; 185 con diabetes, 199 con pie diabético y 145 como grupo control sin la enfermedad. Entre los criterios de inclusión está tener pie diabético de grado tres o cuatro; como exclusión, participantes

con pie diabético y tratamiento con insulina; se emparejaron los otros grupos mediante edad, sexo e índice de masa corporal. Los hallazgos del estudio señalan asociación del polimorfismo HIF-1 α en el alelo GA, RR = 3,533 (2,099-5,950) en comparación entre el grupo de pie diabético vs. grupo control.

PROTEÍNA QUIMIOTÁCTICA DE MONOCITOS (MCP-1-2518A/G)

El estudio de Li¹⁰ tuvo como objetivo determinar la asociación del polimorfismo MCP-1-2518A/G en personas con diabetes (n = 108) y pie diabético (n = 121) de un hospital de China. Criterios de inclusión: adultos con diagnóstico de diabetes y con la única complicación de pie diabético; se excluyeron personas con enfermedades inmunitarias, enfermedades cerebrovasculares y otras enfermedades graves. La población fue emparejada a través de la edad y el sexo. Se encontró asociación en los alelos GG, OR = 2,60 (1,23-5,50) y G, OR = 1,72 (1,18-2,50) para susceptibilidad para pie diabético, teniendo el alelo G una frecuencia de aparición del 64,88%.

Tabla 1. Polimorfismos asociados con la susceptibilidad a pie diabético

Autor	País	Fenotipo observado	Polimorfismo/halotipo	Alelo de riesgo	Resultado	Calidad del texto
Li 2018 ⁸	China	Susceptibilidad a pie diabético en pacientes con y sin pie diabético	VEGF rs699947	AC AA A	OR = 0,496 (0,274-0,899) OR = 0,130 (0,015-1,112) OR = 0,490 (0,298-0,804)	Alto
Pichu 2018 ⁹	India	Participación del gen en pacientes sanos y con pie diabético	HIF-1 α exón 12	GA	RR = 3,533 (2,099-5,950)	Alto
Li 2018 ¹⁰	China	Asociación de las proteínas en pacientes con diabetes y con pie diabético	MCP-1-2518A/G	GG G	OR = 2,60 (1,23-5,50) OR = 1,72 (1,18-2,50)	Alto
Li 2018 ¹⁰	China	Asociación del gen en pacientes con pie diabético	VEGF-634G/C	CC C	OR = 0,36 (0,17-0,77) OR = 0,63 (0,43-0,91)	Alto
Abdalla 2017 ¹¹	Egipto	Asociación del polimorfismo en pacientes con pie diabético y en pacientes con diabetes	TLR9-1237 T/C	TC+CC	OR = 20 (5,38-74,30)	Alto
Meng 2017 ¹²	Escocia	Asociación de la proteína en pacientes con diabetes y con pie diabético	MAPK14 rs80028505	T	OR = 1,71 (1,41-2,06)	Alto
Pichu 2017 ¹³	India	Asociación del polimorfismo en pacientes sanos y con pie diabético	LOX G473A	A	OR = 1,195 (0,168-8,487)	Alto
Sadati 2017 ¹⁹	Irán	Asociación del polimorfismo entre pacientes con diabetes y pacientes con diabetes y pie diabético	eNOS Glu298Asp en el exón 7	TT	OR = 0,22 (0,62-0,83)	Alto
Soroush 2016 ¹⁴	Irán	Asociación del polimorfismo entre pacientes con y sin pie diabético	gen <i>FokI</i> del receptor de vitamina D (VDR)	TT+TC	OR = 1,76 (1,02-3,05)	Alto
Pichu 2015 ¹⁵	India	Asociación del gen en pacientes sanos y con pie diabético	HIF-1 α p582s en exón 12	CT	OR = 4,181 (1,975-8,852)	Alto
Singh 2013 ¹⁶	India	Asociación del gen en pacientes sanos y pie diabético	MMPs-1562 C>T	T	OR = 2,112 (1,39-3,22)	Alto
Singh 2013 ¹⁷	India	Asociación del gen entre pacientes sanos y con pie diabético	TCF7L2	TT	OR = 2,44 (1,05-5,64)	Alto
Amoli 2011 ²⁰	Irán	Asociación del gen entre pacientes sanos y con diabetes	VEGF 2578 C/A	AA	OR = 0,44 (0,24-0,80)	Medio

eNOS: sintasa de óxido nítrico endotelial; HIF: factor inducible por hipoxia; LOX: lisil oxidasa; MAPK: proteína quinasas activadas por mitógenos; MCP: proteína quimiotáctica de monocitos; MMP: metaloproteinasas de la matriz extracelular; TCF7L2: factor 7 de transcripción *like* 2; TLR: receptores tipo Toll; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

RECEPTORES TIPO TOLL 9 (TLR9-1237 T/C)

El estudio de Abdalla et al.¹¹ evaluó la asociación del polimorfismo TLR9-1237 T/C en personas con diabetes tipo 2 y con pie diabético. Participaron 90 sujetos de Egipto, divididos en tres grupos: el primero, con diabetes ($n = 30$), el segundo con pie diabético ($n = 30$) y el tercero, sano ($n = 30$). Criterios de inclusión: vivir con diabetes, tratamiento con insulina y fumadores, no especifica grado de pie diabético; los criterios de exclusión para el segundo grupo fueron: padecer algún evento cerebrovascular, insuficiencia renal o estar en terapia de reemplazo renal. Se encontró asociación del polimorfismo TLR9-1237 T/C con la presencia de pie diabético en el alelo TC+CC, OR = 20 (5,8-74,30) en comparación con el grupo control, con una frecuencia del alelo del 50% para este grupo.

PROTEÍNA QUINASAS ACTIVADAS POR MITÓGENOS (MAPK14 rs80028505)

Meng et al.¹² tuvieron en su estudio el objetivo de identificar variantes genéticas para desarrollar una condición de pie diabético ante la presencia de neuropatía periférica, basada en una cohorte diabética escocesa. Participaron 699 casos con pie diabético y 2.695 controles con diabetes (tipos 1 o 2). Criterios de inclusión para los casos fueron aquellos participantes que hayan tenido o tienen una úlcera de pie y haber dado positivo en la prueba de monofilamento; en el grupo control se consideró no tener úlcera en el pie y salir positivo en la prueba de monofilamento. Se encontró asociación del gen *MAPK14 rs80028505* con la presencia de pie diabético en el alelo T, OR = 1,71 (1,41-2,06) para la población escocesa.

LISIL OXIDASA (LOX G473A)

Pichu et al.¹³ exploraron la participación del polimorfismo *LOX G473A* en el pie diabético de la población del sur de la India. La muestra estuvo formada por 906 casos: 305 con diabetes de tipo 2, 301 con pie diabético y 300 controles sanos. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron no tener antecedentes de diagnóstico de diabetes mellitus, HbA1c inferior al 5,6% y sin antecedentes familiares de diabetes mellitus en familiares de segundo grado. Se halló asociación del gen *LOX G473A* en el alelo A, OR = 1,195 (0,168-8,487) en comparación con el grupo control, con una frecuencia de presencia del alelo A para el grupo de pie diabético del 41,69%.

FOK1 DEL RECEPTOR DE VITAMINA (VDR)

En el estudio de Soroush et al.¹⁴, el objetivo fue examinar la asociación entre el polimorfismo del gen *FokI* del receptor de vitamina (VDR) y el pie diabético en población iraní. Una muestra de 105 personas con pie diabético para el grupo de casos y 107 con diabetes, pero sin la complicación para el grupo control. Criterios de exclusión para ambos grupos fue tener diabetes de tipo 1, estar embarazada, tabaquismo en los últimos 2 años y haber ingerido suplementos antioxidantes en los 3 meses anteriores a la fecha de inicio del estudio. Se encontró asociación entre la variante funcional del gen *FokI* del receptor de vitamina D (VDR), OR = 1,76 (1,02-3,05) y la presencia de pie diabético en comparación con el grupo de control.

FACTOR INDUCIBLE POR HIPOXIA-1 α p582s

Pichu et al.¹⁵ se plantearon evidenciar la expresión del HIF-1 α p582s en la presencia de pie diabético, en una muestra de 66 controles sanos, 79 casos con diabetes y 79 casos con diabetes y úlcera. Criterios de inclusión: antecedentes de diagnóstico de diabetes mellitus, HbA1c

inferior al 5,6% y sin antecedentes familiares de diabetes mellitus en familiares de segundo grado. Los hallazgos del estudio señalan asociación del HIF-1 α p582s en el exón 12 en el alelo CT con una frecuencia del 50,63% y una OR = 4,181(1,975-8,852) entre el grupo de casos con pie diabético vs. control de pacientes sanos.

METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR-1562C>T (MMPs-1562C>T)

Singh et al.¹⁶, en su estudio, se plantearon evidenciar la asociación entre el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP-1562C>T) (rs3918242) en la región promotora del gen MMP-9 en personas de la India con las úlceras del pie diabético. La muestra fue de 149 personas con diabetes, 110 casos con pie diabético y 267 controles sanos. Los criterios de inclusión para el grupo control fueron, niveles de glucosa en ayunas o posprandial controlados, y sin la presencia de alguna enfermedad inflamatoria o crónica. El estudio arrojó una asociación entre la presencia de pie diabético y el polimorfismo MMPs-1562C>T OR = 2,44 (1,05-5,64) en el alelo T con una frecuencia del 24,1%.

FACTOR 7 DE TRANSCRIPCIÓN LIKE 2 rs7903146 C/T (TCFL2 rs7903146 C/T)

En su estudio, Singh et al.¹⁷ examinaron el papel del gen *TCFL2 rs7903146 (C/T)* en personas con deterioro de la cicatrización de heridas en personas con DM2. La muestra estuvo formada por 322 personas con DM2, 120 con pie diabético y 308 controles sanos. Se incluyó en el estudio a personas con DM2 y neuropatía vascular o heridas traumáticas. Se excluyó a personas con trastornos comórbidos como la disfunción tiroidea y que no pertenecieran al norte de la India. Se encontró asociación del gen en el alelo TT con el grupo de pie diabético OR = 2,44 (1,05-5,64), con una frecuencia del alelo TT del 10,8%.

Polimorfismos protectores con la presencia de pie diabético

FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR rs699947 (VEGF rs699947)

Li et al.¹⁸, en su estudio, se plantearon determinar la asociación de polimorfismos del gen del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) con la susceptibilidad a la úlcera del pie diabético en población china. La muestra estuvo formada por 88 personas con diabetes, 97 con pie diabético y 103 sanas emparejadas por sexo y edad. Criterio de inclusión para los casos: diagnóstico médico de diabetes, y se evaluó para el grupo con pie diabético la úlcera; los controles se sometieron a un examen físico y se detectó la no presencia de historias de pie diabético o enfermedades relacionadas. Se encontró asociación negativa del gen *VEGF rs699947* en el alelo AC, OR = 0,496 (0,274-0,899) con una frecuencia del 28,87%, AA, OR = 0,130 (0,015-1,112) con una frecuencia del 1,03% y A, OR = 0,490 (0,298-0,804) con una frecuencia del 15,46%.

FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR-634G/C (VEGF-634G/C)

Li¹⁰ determinó la asociación entre el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF-634G/C) en personas con diabetes ($n = 108$) y pie diabético ($n = 121$) en un hospital de China. Incluyó a personas con diagnóstico de diabetes y con pie diabético; se excluyó a participantes con enfermedades inmunitarias, enfermedades cerebrovasculares y otras

enfermedades graves. La población fue emparejada por edad y sexo. Se encontró asociación negativa del gen *VEGF-634G/C* en el genotipo CC, OR = 0,36 (0,17-0,77) con una frecuencia del 23,97% y el alelo C, OR = 0,63 (0,43-0,91) con una frecuencia del 47,93%.

SINTASA DE ÓXIDO NÍTRICO ENDOTELIAL *GLU298Asp* (eNOS *GLU298Asp*)

En el estudio de Sadati et al.¹⁹, el objetivo fue examinar la asociación entre el polimorfismo eNOS *Glu298Asp* y el pie diabético en una muestra de 123 personas con diabetes y pie diabético activo, y 134 para el grupo control, que incluyó pacientes con diabetes, pero sin antecedentes de pie diabético. Los criterios de inclusión fueron pacientes entre los 30 y los 65 años y cuya diabetes había estado presente durante al menos 5 años; como exclusión, datos de tabaquismo, embarazo y suplementación de vitaminas con efectos antioxidantes conocidos durante los últimos 3 meses. Se encontró asociación del gen con el alelo TT, OR = 0,22 (0,83-0,62), con una frecuencia del 15,7%.

FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR 2578 C/A (*VEGF 2578 C/A*)

Para Amoli et al.²⁰, el objetivo de su estudio fue asociar el *VEGF 2578 C/A* con la úlcera del pie diabético, en una muestra de 247 personas con pie diabético, 241 sin pie diabético y 98 controles sanos. No se especifican criterios de inclusión y exclusión. Los resultados arrojan asociación del *VEGF 2578 C/A* en el alelo AA, OR = 0,44 (0,24-0,80), con una frecuencia del alelo del 15,7%.

DISCUSIÓN

En función de los hallazgos encontrados, se observaron 13 polimorfismos distintos que se asocian a la susceptibilidad, gravedad, pronóstico o evitan la presencia del pie diabético en diferentes poblaciones de Europa (Escocia), Asia (China, India e Irán) y África (Egipto). Los estudios reportaron 8.132 participantes, con una media de 626; todos los estudios fueron de casos y controles, y solo un estudio tuvo más de 3.000 participantes, lo que explica que la media sea elevada para los estudios descritos.

La reproducibilidad de los polimorfismos es escasa, con excepción del *VEGF* en sus variantes rs699947, -634G/C, 2578 C/A y 2578 C/A^{18,10,20} y del polimorfismo HIF-1 α p582s y HIF-1 α ^{9,15}. A partir de estos hallazgos se deduce que es una complicación que está en proceso de investigación, lo que posiblemente representa un factor de riesgo relevante de prevención para la aparición de pie diabético.

Los resultados del estudio fueron difíciles de interpretar, dado que los criterios de inclusión, el tamaño de muestra y los resultados de la asociación de los polimorfismos fueron diversos. Con relación a los criterios de exclusión, los más comunes fueron el tratamiento con insulina, la presencia de enfermedades cerebrovasculares, la terapia de reemplazo renal, el embarazo, tabaquismo y disfunción de la glándula tiroides. Por el contrario, en el estudio de Amoli y colaboradores no se especificaron los criterios¹².

De acuerdo con los resultados encontrados, vale la pena hacer un análisis en algunas medidas terapéuticas para prevenir el pie diabético por parte del profesional de salud:

1. Cuantificación del riesgo.

Se encontraron rangos de OR de 0,130 a 20,0 y un RR de 3,533. Dependiendo del polimorfismo analizado, se reflejan factores de riesgo y protectores para la complicación de pie diabético. Si bien existen otros factores independientes de los genéticos que contribuyen a su aparición,

estos complementan el riesgo para la presencia del mismo, encontrándose factores conductuales y biomarcadores que, como menciona Rebbek al conjugar estos tres factores (genéticos, conductuales y biomarcadores) aumenta el riesgo en la aparición del pie diabético²¹.

2. Mejor entendimiento de los procesos etiológicos y fisiopatológico.

La presencia de estos polimorfismos permite identificar cómo influye la expresión de los genes en la presencia de la complicación; por ejemplo, fisiológicamente se encontró el papel de *VEGF*, que entre sus características está promover el crecimiento de células nuevas y la cicatrización de heridas²². Así pues, la eNOS tiene el papel esencial para la manutención del tono vascular basal. Este tono es, en parte, mediado por la síntesis del óxido nítrico, un compuesto vasoactivo que participa en la regulación del flujo sanguíneo en los diversos lechos vasculares, por lo que a falta del flujo sanguíneo y la generación de nuevos vasos sanguíneos en el pie se vuelve un factor importante para la aparición de esta complicación. En este estudio se plantea como un factor protector²³.

También en este estudio se identificó al polimorfismo HIF-1 α , que fisiológicamente transcribe y regula la respuesta celular a la hipoxia y actúa como regulador de la homeostasis del oxígeno²⁴; en consecuencia, difícilmente lleva a una falta de oxigenación en el pie, por lo que hay un riesgo de necrosis. Igualmente se identificó el MCP-1 que recluta monocitos, leucocitos y otras células inflamatorias en respuesta a un estímulo inflamatorio, está asociado con enfermedad cardiovascular y se encuentra elevado en las personas con diabetes de tipo 2; por tanto, la disminución de esta proteína es considerado un factor de riesgo²⁵.

Los TLR9 son receptores que reconocen patrones importantes en la mediación de la inflamación y la inmunidad y están más presentes en pacientes con obesidad y diabetes²⁶; igualmente, se observó como factor de riesgo a la MAPK14, implicada principalmente en el crecimiento, supervivencia y diferenciación celular, por lo que el déficit del TLR y del MAPK tiene un papel fundamental en la aparición del pie diabético. En el estudio se observó el alelo del polimorfismo en bajos porcentajes, lo que explicaría el riesgo confirmado²⁷.

Con relación a LOX, se considera esencial para el desarrollo cardiovascular; su disminución afecta al proceso de cicatrización en las heridas²⁸, mientras que las MMP están implicadas en situaciones donde hay daño epitelial, endotelial y se requiera el proceso de cicatrización, ya que las células endoteliales de los capilares segregadas por células endoteliales vasculares migran hacia el lecho de la herida isquémica generando tejido de granulación²⁹. Entre los hallazgos del estudio se observó la frecuencia de los alelos en los pacientes con pie diabético, por lo que el riesgo para la complicación está en relación con los resultados de estos autores.

3. Implicación en farmacogenética.

En la actualidad existe una variedad para tratar el crecimiento del tejido en las úlceras del pie asociados o no a la diabetes, siendo característico el tratamiento que ayuda en el cierre de la herida, como la terapia de presión negativa, el uso de Heberprot-p, así como fármacos con *VEGF* y ozonoterapia, entre otros³⁰⁻³²; sin embargo, hasta el momento, el proceso de investigación de la aplicación de la farmacogenética se ve disminuida debido a la poca evidencia actual sobre los factores genéticos relacionados con el pie diabético.

4. Participación de enfermería en la genética.

En definitiva, la revisión integrativa con esta temática da paso a adentrarse en la rama especializada de enfermería genética, como señala la Nursing Intervention Care (NIC), llamada "Identificación de riesgos: genético", lo cual permite al profesional de enfermería con posgrado determinar el posible riesgo genético derivado de cualquier proceso pa-

tológico⁸; en consecuencia, el avance en la enfermería genética abre nuevos horizontes en un campo de acción prioritario para la salud pública en esta era. Por consiguiente, enfermería tendrá un papel relevante para identificar polimorfismos, como primer paso en el diseño de intervenciones preventivas o en la participación de mejoras en la práctica de enfermería en su función de consejero genético.

CONCLUSIONES

El resultado de la investigación señala 13 polimorfismos asociados con la presencia de pie diabético: cuatro se identifican como factor protector y nueve como factor de riesgo. El polimorfismo que más se ha estudiado en sus diversas variables es el VEGF.

Por otra parte, no se encontró ningún estudio que se haya elaborado en el continente americano y australiano. Esta situación hace necesarios

estudios que permitan identificar la presencia de estos u otros polimorfismos en un mayor número de personas, de distintas edades, razas y áreas geográficas, lo que posiblemente permitirá mejorar o aumentar el conocimiento actualmente disponible.

Finalmente, la estructura genética de la persona que vive con diabetes está asociada con la susceptibilidad al origen de pie diabético, así como en su gravedad y evolución. En función de los hallazgos encontrados, el conocimiento generado podrá ser empleado durante la práctica clínica para objetivar y cuantificar el riesgo, generar nuevo conocimiento que contribuya a comprender el proceso etiológico y fisiopatológico y crear tratamientos más efectivos basados en la farmacogenética. En consecuencia, esta situación permitirá la participación del profesional de enfermería en la identificación de los factores de riesgo genéticos ■

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- López C, Ávalos I. Diabetes mellitus hacia una perspectiva social. *Rev Cuba Salud Pública* [Internet]. 2013 [citado 10 de febrero de 2019];39(392):331-45. Disponible en: <http://scielo.sld.cu>
- Tirado R, Fernández J, Tirado F. Guía de práctica clínica en el pie diabético. *Arch Med*. 2014;10(1):1-17.
- Martínez J, Sosa C. Edad y lesión contralateral en amputaciones secundarias por pie diabético. *Rev Médica del IMSS*. 2001;39:445.
- Tapial J, Ruiz H, Ochoa F, Hernández B. Proporción de incidencia de amputaciones en pacientes con lesiones de pie del diabético. Revisión de tres años en el Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías en Zapopan, Jalisco. *Rev Mex Angiol*. 2015;43(1):9-13.
- Genetic Alliance. Cómo entender la genética [Internet]. En: Terry S, ed. *New York: Atlantic Consortium for Genetic and Newborn Screening Services*; 2008 [citado 15 de febrero de 2019]. 5-17 p. Disponible en: http://www.geneticalliance.org/sites/default/files/publicationsarchive/PacientesyGuíadeProfesionalesdelaalud_0.pdf
- Lozano E, Reza O, Urtiz N, López O, Vertiz Á. Polimorfismos genéticos asociados a la diabetes mellitus tipo 2. *Rev Mex Ciencias Farm* [Internet]. Asociación Farmacéutica Mexicana, A.C.; 2010 [citado 15 de febrero de 2019];41(4):7-17. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/579/57916060002.pdf>
- Castillo YH, Ferrer RL, Rosado Ruiz-Apodaca I, Hernández Y, Lardoyt R, Rosado I, et al. Interacción del genoma y el ambiente en la aparición de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en una población del municipio Jaruco en 2008-2009. *Rev Cuba Genet Comunit* [Internet]. 2012 [citado 16 de febrero de 2019]; 6(1):31-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2012/cgc121e.pdf>
- Bulechek GM, Butcher HK, Dochterman JM, Wagner CME. Clasificación de intervenciones de enfermería (NIC). 6.ª ed. Madrid: Elsevier; 2014.
- Pichu S, Vimalraj S, Sathiyamoorthy J, Viswanathan V. Association of hypoxia inducible factor-1 alpha exon 12 mutation in diabetic patients with and without diabetic foot ulcer. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2018;119:833-7. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.08.011>
- Li X. The association between MCP-1, VEGF polymorphisms and their serum levels in patients with diabetic foot ulcer. *Medicine* (Baltimore). 2018;97(24).
- Abdalla M, Assem M, Elsherif RH, El-azab HA, Saif A. Toll-like receptors-2 and -9 (TLR2 and TLR9) gene polymorphism in patients with type 2 diabetes and diabetic foot. *Medicine* (Baltimore). 2017; 96(1):1-6.
- Meng W, Veluchamy A, Campbell A, Colhoun HM, Palmer C. A genome-wide association study suggested that the mitogen-activated protein kinase 14 gene (MAPK14) is associated with diabetic foot ulcer. *Br J Dermatol*. 2017;177(6):0-1.
- Pichu S, Sathiyamoorthy J, Vimalraj S, Viswanathan V, Chatterjee S. Impact of Lysyl Oxidase (G473A) Polymorphism on Diabetic Foot Ulcers. *Int J Biol Macromol* [Internet]. 2017;103:242-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.05.050>
- Soroush N, Radfar M, Hamidi AK, Abdollahi M, Qorbani M, Razi F, et al. Vitamin D receptor gene FokI variant in diabetic foot ulcer and its relation with oxidative stress. *Gene* [Internet]. 2017;599:87-91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2016.11.012>
- Pichu S, Sathiyamoorthy J, Krishnamoorthy E, Umapathy D, Viswanathan V. Impact of the hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF-1 alpha) pro582ser polymorphism and its gene expression on diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2015;109(3):533-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2015.05.014>
- Singh K, Agrawal N, Gupta S, Singh K. A Functional Single Nucleotide Polymorphism -1562C>T in the Matrix Metalloproteinase-9 Promoter Is Associated With Type 2 Diabetes and Diabetic Foot Ulcers. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013;12(3):199-204.
- Singh KK, Agrawal NK, Gupta SK, Singh KK, Agrawal N, Gupta SK, et al. Association of Variant rs7903146 (C/T) Single Nucleotide Polymorphism of TCF7L2 Gene With Impairment in Wound Healing Among North Indian Type 2 Diabetes Population: A Case-Control Study. *Int J Low Extrem Wounds*. 2013;12(3):109-204.
- Li X, Lu Y, Wei P. Association between VEGF genetic variants and diabetic foot ulcer in Chinese Han population. *Medicine* (Baltimore). 2018;97(20).
- Sadati S, Radfar M, Hamidi A, Abdollahi M, Qorbani M, Esfahani E, et al. Association Between the Polymorphism of Glu298Asp in Exon 7 of the eNOS Gene With Foot Ulcer and Oxidative Stress in Adult Patients With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes* [Internet]. 2018;42(1):18-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.03.001>
- Amoli M, Hasani S, Roohipour N, Sayahpour F, Amiri P, Zahedi P, et al. VEGF gene polymorphism association with diabetic foot ulcer. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2011 [citado 18 de febrero de 2018]; 93(2):215-9. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016882271100221X>
- Rebeck TR. The contribution of inherited genotype to breast cancer. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2002 [citado 23 de febrero de 2019];4(3):85. Disponible en: <http://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr430>
- Martí-Carvajal AJ, Gluud C, Nicola S, Simancas-Racines D, Reveiz L, Oliva P, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015 [citado 24 de febrero de 2019];(10). <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008548.pub2>
- Dias R, Negrão C, Krieger M. Nitric oxide and the cardiovascular system: cell activation, vascular reactivity and genetic variant. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2011 [citado 24 de febrero de 2019];96(1):68-75. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2011000100012&script=sci_arttext&tlng=es
- Fraga A, Ribeiro R, Medeiros R. Papel del factor inducible por hipoxia. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2009 [citado 27 de febrero de 2019];33(9):941-51. Disponible en: www.elsevier.es/actasuro
- Romero E. Monocitos y Macrófagos. *Clínica Médica* [Internet]. 2015 [citado 24 de febrero de 2019];20-5. Disponible en: <https://irp-cdn.multiscreensite.com/789c52f8/files/uploaded/monocitos-y-macrophagos.pdf>
- Srividevi D, Hemarajata P, Versalovic J. La microbiota intestinal humana y el metabolismo corporal: Implicaciones con la obesidad y la diabetes. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam* [Internet]. [Federación de Especialistas de Análisis Biológicos de la Provincia de Buenos Aires];2013 [citado 27 de febrero de 2019];47(2). Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/535/53529348019.pdf>
- Díaz S. Papel de las isoformas del receptor de insulina en la regulación de la homeostasia glucídica y lipídica en un modelo de diabetes experimental [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2017 [citado 27 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/43693/1/T39014.pdf>
- Pormilio A, Ciprián J, Vitale A. Función e importancia clínica de la enzima lisil-oxidasa. *Acta Bioquímica Clínica Latinoam* [Internet]. [Federación de Especialistas de Análisis Biológicos de la Provincia de Buenos Aires]; 2016 [citado 23 de febrero de 2019];50(4):753-72. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53550527024>
- Ferranti A, Garza G, Bätz J, Martínez G, De la Garza F, Martínez H. Metaloproteinasas de la matriz extracelular y su participación en el proceso de cicatrización. *Dermatología* [Internet]. 2017 [citado 25 de febrero de 2019];30(2):55-62. Disponible en: <https://revistas.uis.edu.co/index.php/revistamedicasuis/article/view/6426/6624>
- Berlanga J, Fernández J, López E, López PA, Río A, Valenzuela C, et al. Heberprot-P: un nuevo producto para el tratamiento de las úlceras complejas del pie diabético. *MEDICC Rev*. 2013;15(1):1-10.
- Martí A, Gluud C, Nicola S, Simancas D, Reveiz L, Oliva P, et al. Growth factors for treating diabetic foot ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [citado 28 de febrero de 2019];(10). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008548.pub2>
- García S, Navarro J, Sanz I, García E, Álvaro F, Lázaro J. Complicaciones asociadas a la terapia de presión negativa en el tratamiento de las úlceras de pie diabético: serie de casos retrospectiva. *Rev Española Podol* [Internet]. 2017 [citado 1 de abril de 2019];28(2):82-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210123817300397>